

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**HIPOTIROIDISMO Y OSTEOPOROSIS: RELACIÓN CON
EL TRATAMIENTO BASADO EN HORMONAS TIROIDEAS**

**FRANCISCO NAHARRO DE MORA
TESIS DOCTORAL
Madrid, 2009**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**HIPOTIROIDISMO Y OSTEOPOROSIS: RELACIÓN CON EL
TRATAMIENTO BASADO EN HORMONAS TIROIDEAS**

**FRANCISCO NAHARRO DE MORA
TESIS DOCTORAL
Madrid, 2009**

**DIRECTORES:
Dr. Pedro Juan Tárraga López
Prof. José Antonio Rodríguez Montes
Dr. Juan Solera Alberó**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

D. **José Antonio Rodríguez Montes**, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid.

D. **Pedro Juan Tárraga López**, Profesor Honorario de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y Profesor Asociado de Medicina de La Universidad de Castilla La Mancha.

D. **Juan Solera Albero**, Colaborador Clínico Docente de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral ***“Hipotiroidismo Y Osteoporosis: Relación con el tratamiento basado en hormonas tiroideas”*** realizada por **Francisco Naharro de Mora**, bajo la supervisión y dirección de los firmantes, reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal que en su día se designe

Madrid, 14 de Septiembre de 2009

Fdo. José A. Rodríguez Montes Fdo. Pedro J. Tárraga López Fdo. Juan Solera Albero

Agradecimientos:

Al ***Profesor José Antonio Rodríguez Montes***, por su colaboración en este proyecto.

Al ***Doctor Pedro Juan Tárraga López***, por su colaboración y ánimo en el desarrollo de este proyecto.

Al ***Doctor Juan Solera Albero***, por su amistad y apoyo.

Al ***personal sanitario y administrativo del Centro de Salud Zona VII***, por su colaboración en este proyecto.

Dedicatoria:

A mis padres.

A Montse, Mateo y Fran.

I. INTRODUCCION	1
1. Recuerdo anatómico.....	1
1.1 Constitución anatómica.....	3
1.2 Vascularización	4
2. Recuerdo fisiopatológico.....	5
2.1 Síntesis de la hormona tiroidea	6
2.2 Transporte hormonal.....	8
2.3 Metabolismo hormonal.....	9
3. Regulación de la función tiroidea.....	11
4. Pruebas funcionales tiroideas.....	12
4.1 Exploración del tiroides.....	13
4.2 Pruebas de laboratorio	14
4.2.1 ¿Qué determinaciones son útiles?	14
4.2.2 ¿Cuándo practicar pruebas tiroideas?	16
4.3 Estudios de imagen.....	17
4.3.1 Ecografía.....	17
4.3.2 Gammagrafía tiroidea	18
4.3.3 R. N. Magnética y Tomografía A. Computarizada	19
5. Cribado de la enfermedad tiroidea	19
6. Principales síndromes tiroideos.....	20
6.1 Hipotiroidismo.....	20
6.2 Hipertiroidismo.....	25
6.2.1 Enfermedad de Graves-Basedow	26
6.2.2 Hipertiroidismo en el anciano.....	28

6.2.3 Crisis tirotóxica.....	28
6.3 Tiroiditis.....	33
6.3.1 Tiroiditis subaguda de De Quervain.....	33
6.3.2 Tiroiditis linfocitaria subaguda o silente.....	35
6.3.3 Tiroiditis crónica linfocitaria de Hashimoto	36
6.4 Disfunción por amiodarona	40
6.4.1 Hipotiroidismo por amiodarona	40
6.4.2 Hipertiroidismo por amiodarona	41
6.5 Bocio endémico y esporádico.....	41
6.5.1 Bocio endémico.....	42
6.5.2 Bocio simple esporádico.....	46
6.6 Enfermedad nodular tiroidea.....	46
6.6.1 Bocio nodular	46
6.6.2 Nódulo único solitario.....	47
6.6.3 Bocio multinodular.....	54
6.7 Carcinoma tiroideo.....	56
7. Principales causas del hipotiroidismo	61
8. Osteoporosis.....	61
8.1 Consideraciones generales.....	61
8.2 Diagnóstico de la osteoporosis.....	63
8.2.1 Diagnóstico de sospecha	63
8.2.2 Diagnóstico de certeza	65
8.3 Tratamiento de la osteoporosis.....	68
8.3.1 A quién tratar	69
8.3.2 Con qué y cómo tratar	69
8.4 Criterios de derivación a especialistas hospitalarios.....	79

8.4.1 Criterios de derivación a Reumatología	79
8.4.2 Criterios de derivación a Ginecología	79
8.4.3 Criterios de derivación a Traumatología	79
8.4.4 Criterios de derivación a Rehabilitación	80
9. Estado actual de la osteoporosis y su tratamiento con hormona tiroidea.....	80
II. OBJETIVOS.....	82
1. Objetivo principal	82
2. Objetivo secundarios	82
III. METODOLOGÍA.....	83
1. Material	83
1.1 Marco demográfico	83
1.1.1 Población de Castilla La Mancha	83
1.1.2 Población de Albacete	87
1.2 Análisis de los recursos sanitarios en CLM	92
1.3 Estilos de vida en CLM	93
2. Pacientes y métodos.....	97
2.1 Pacientes.....	97
2.2 Descripción del Centro de Salud.....	99
2.3 Métodos.....	100
2.3.1 Tamaño de la muestra	100
2.3.2 Cuestionario	100
2.3.3 Análisis estadístico	101
IV. RESULTADOS	102
1. Perfil del hipotiroideo subclínico	102
2. Motivos de la consulta (%)	102

3. Hipotiroidismo y factores de riesgo cardiovascular	104
4. Datos de la exploración física y analítica	104
5. Riesgo cardiovascular estimado	105
6. Relación de hipotiroidismo subclínico y osteoporosis	106
7. Relación de variables	106
V. DISCUSIÓN	108
VI. CONCLUSIONES	117
VII. RESUMEN	118
VIII. BIBLIOGRAFÍA	122

I. INTRODUCCION

1. Recuerdo anatómico

El tiroides se origina embriológicamente a partir de una evaginación del epitelio faríngeo y de algunos grupos celulares de las bolsas faríngeas laterales. El descenso progresivo del esbozo tiroideo en la línea media da lugar al conducto tirogloso, que se extiende desde el orificio ciego, cerca de la base de la lengua, hasta el istmo del tiroides. A veces persisten restos de tejido a lo largo de este trayecto, que se conoce como tiroides lingual, quistes o nódulos tiroglosos, o una estructura contigua al istmo tiroideo, denominada lóbulo piramidal.

La aplasia tiroidea y la insuficiencia funcional del tejido tiroideo ectópico son causa de hipotiroidismo neonatal esporádico (uno de cada 4000 a 5000 recién nacidos), que responde al tratamiento precoz.¹

La glándula tiroides es un órgano impar, medio, simétrico, situado en la cara anterior del cuello, en la unión de su tercio inferior con los dos tercios superiores, se apoya en la parte anterior del conducto laringotraqueal.

El tiroides tiene un color gris rosado, consistencia intermedia, mide 7 cm de ancho por 3 de alto y 18 mm de grueso, variando según los individuos, edad y el sexo. Su peso en el adulto, es de 25 a 30 gramos, (Figura 1). Es mantenido en su posición por la cápsula del tiroides, que es una extensión de la aponeurosis cervical, posee tres ligamentos: uno medio, que se extiende de la laringe a la parte media del tiroides, y otros laterales, que van de los lóbulos laterales de la tráquea al cartílago cricoides, también es sostenida por los vasos tiroideos conjuntamente con sus vainas conjuntivas, que de la cápsula tiroidea van a la vaina de los vasos del cuello.



Figura 1.- Localización anatómica de la glándula tiroidea. Tomada del Atlas de Anatomía Netter.

Su forma es semejante a una H, cuya concavidad, dirigida hacia atrás, abraza estrechamente los conductos digestivo y respiratorio. Se pueden distinguir una parte media y estrecha, el istmo, y dos lóbulos laterales más voluminosos.

Istmo: Tiene 1 cm de alto y 5 mm de grueso, sus extremidades laterales se continúan con los lóbulos. Su cara anterior se relaciona con los músculos infrahioideos, la aponeurosis y la piel. Su cara posterior, cóncava, abraza el cricoides y los primeros anillos de la tráquea. Su borde inferior, cóncavo hacia abajo corresponde al primer anillo de la tráquea. De este borde nace una prolongación en forma de cono, la pirámide de Lalouette, la cual se dirige hacia arriba, bordeando uno de los lados del plano medio (mayormente el izquierdo) y se extiende hasta el borde superior del cartílago tiroides; es muy variable en sus dimensiones y en su forma bifurcada en V o en Y invertida; falta en una cuarta parte de los casos; representa morfológicamente la parte inferior del conducto tirogloso, que, en el embrión, une la base de la lengua al vestigio tiroideo medio.

Lóbulos laterales: Cada uno de ellos toma la forma de una pirámide triangular de base inferior y presenta, por consiguiente, base, vértice, tres caras y tres bordes.

Base: convexa, corresponde al sexto anillo de la tráquea. Esta situada a 2 cm por encima del esternón.

Vértice: redondeado y romo, corresponde al borde posterior del cartílago tiroides.

Caras: Se dividen en interna, externa y posterior. La cara interna, cóncava, abraza las partes laterales de la tráquea, de la laringe, de la faringe y del esófago. La cara externa, convexa, está cubierta por tres planos musculares (esternotiroideo, esternocleidomastoideo y omohioideo y esternocleidohioideo), por la aponeurosis cervical superficial, el músculo cutáneo y la piel. La cara posterior, está en relación con el paquete vasculonervioso del cuello y especialmente con la carótida primitiva.

Bordes, son: anterior, pósteroexterno y pósterointerno.

El borde anterior se dirige oblicuamente desde el vértice del lóbulo hacia el istmo de la tiroides; va acompañado de la arteria cricotiroides y del nervio laríngeo externo.

El borde pósteroexterno está en relación con la yugular interna.

El borde pósterointerno se insinúa entre la carótida primitiva y el conducto laringotraqueal, siendo de notar que está en relación con la arteria tiroidea inferior y con el nervio recurrente (Figura 2).

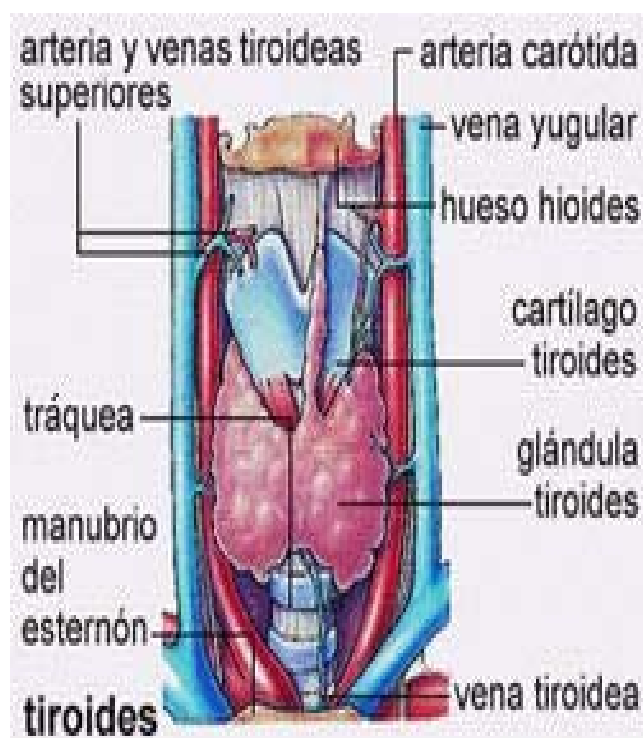


Figura 2. Relaciones anatómicas del tiroides. Tomado del Atlas de Anatomía Adam.

1.1 Constitución anatómica

El tiroides se compone de un estroma conjuntivo, que forma primeramente, a la glándula tiroides, una envoltura delgada y continua, y después envía al interior del órgano una multitud de prolongaciones o tabiques.

De un tejido propio, representado por una multitud de pequeñas masas, morfológicamente equivalentes, los folículos tiroideos.

Los tabiques fibrosos dividen la glándula en pseudolóbulos que, a su vez, se componen de vesículas, conocidas como folículos o acinos, rodeados por una red capilar. En general, las paredes del folículo están compuestas por epitelio cúbico. La luz se rellena de una sustancia coloidal proteinácea que contiene una única proteína, la tiroglobulina; en el seno de su secuencia peptídica se produce la síntesis y el almacenamiento de T_4 y T_3 . El tiroides contiene una segunda población de células en menor número, que constituyen la fuente de calcitonina (células C) y dan origen al carcinoma medular de tiroides cuando sufren transformación maligna.

1.2 Vascularización

Las arterias proceden:

1º De las dos arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa, cada una de ellas proporciona tres ramas al cuerpo del tiroides: interna, externa y posterior.

2º De las dos arterias tiroideas inferiores, ramas de la subclavia, cada una de ellas proporciona tres ramas tiroideas: inferior, posterior y profunda.

3º A veces de una tiroidea media o tiroidea de Neubauer, que nace de la aorta o del tronco braquiocefálico. Las ramificaciones de esas diferentes arterias caminan, primero, irregularmente flexuosas, hacia la superficie exterior de la glándula, y después penetran en su espesor, dividiéndose sucesivamente en ramos cada vez más delgados.

Las venas:

Forman alrededor de la glándula un rico plexo: el plexo tiroideo. Las venas que parten de éste se dividen en tres grupos:

1º Venas tiroideas superiores, que corresponden a las arterias del mismo nombre y van a abrirse en la yugular interna, ya sea directamente, ya drenando previamente en un tronco que les es común con la facial y la lingual: el tronco tirolinguofacial;

2º Venas tiroideas inferiores, que nacen del borde inferior de la tiroides y van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo;

3º Venas tiroideas medias, situadas entre las superiores y las inferiores, las cuales van a drenar en la yugular interna. Es de notar que todas las venas tiroideas son avalvulares. Los linfáticos: Forman alrededor de la glándula un plexo peritiroideo. Los troncos que parten de él se dividen en:

1º Linfáticos descendentes, que van a terminar en ganglios situados delante de la tráquea y encima del timo;

2º Linfáticos ascendentes, que terminan en parte (los medios) en uno o dos ganglios prelaríngeos, y en parte (los laterales) en los ganglios laterales del cuello.

Los nervios

Proceden

1º del simpático cervical (ganglio cervical medio y segundo nervio cardíaco).

2º de los dos nervios laríngeos superiores recurrentes (Figura 3).

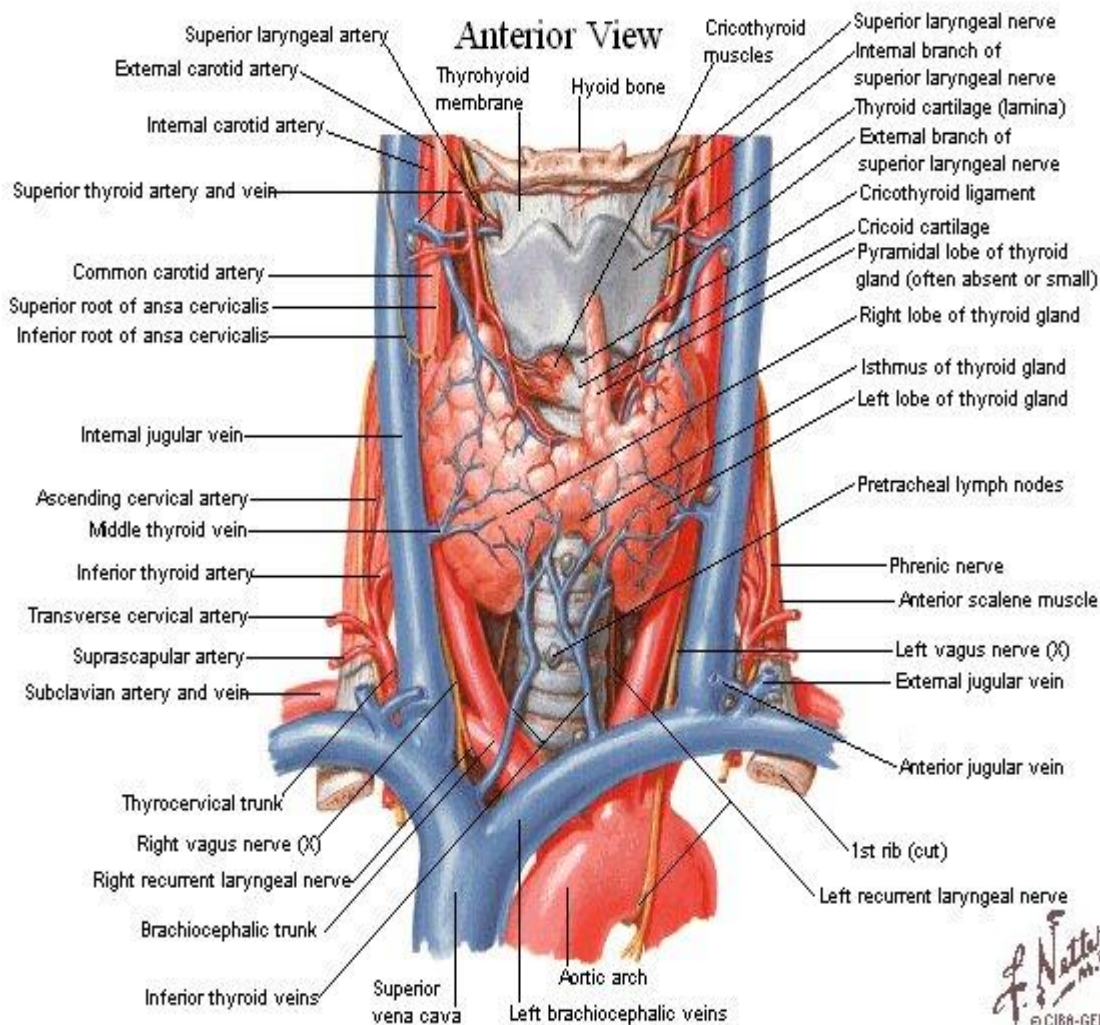


Figura 3. Vascularización del tiroides. Tomada del Atlas de Anatomía Netter

2. Recuerdo fisiopatológico

El término “economía de las hormonas tiroideas” denota los procesos que participan en la síntesis de las hormonas dentro de la glándula tiroides; su transporte a la circulación; sus efectos y metabolismo en los tejidos periféricos y los mecanismos reguladores que mantienen el aporte normal de las hormonas tiroideas.

La tirotropina (TSH) es una hormona hipofisaria, controla la función tiroidea y actúa uniéndose a los receptores de TSH (R-TSH) situados en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides, que a su vez viene regulada por la TRH hipotalámica (hormona liberadora de tirotropina). Las cantidades de T_3 y T_4 circulantes van a ejercer inhibición tanto de la secreción de TSH como su estimulación por la TRH a través de un mecanismo de *feedback* negativo. La unión de la TSH a su receptor provoca la activación de las vías que regulan el crecimiento y función del tiroides.

2.1 Síntesis de la hormona tiroidea

La síntesis de la hormona tiroidea depende de la captación de yodo, componente de T_4 y T_3 , por el tiroides en cantidad adecuada, del metabolismo normal del yodo en el interior de la glándula y de la síntesis de la proteína receptora del yodo, la tiroglobulina.

La estructura de la tiroglobulina fomenta la yodación y, en concreto, la formación de T_4 y T_3 . Por su parte, la secreción de una cantidad normal de hormona exige una tasa de síntesis hormonal y de hidrólisis de la tiroglobulina normales para liberar las hormonas activas. El yodo penetra en el tiroides en forma de yoduro inorgánico, cuya fuente es el yoduro procedente de la desyodación o de las hormonas tiroideas, o bien del yoduro consumido con los alimentos, el agua o los fármacos. El yoduro es eliminado del plasma por el tiroides, los riñones y las glándulas salivales y gastrointestinales; sin embargo, el yoduro que pasa a las secreciones gastrointestinales se reabsorbe, por lo que la depuración neta depende únicamente del tiroides y de los riñones. La depuración renal depende básicamente de la tasa de filtración glomerular y no se modifica por los factores humorales ni por la concentración plasmática de yoduro.

La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas activas se pueden dividir en cuatro etapas secuenciales.¹

1) La primera consiste en el transporte activo del yoduro hasta la célula tiroidea, un proceso mediado por una proteína situada en la membrana plasmática de estas células y que recibe el nombre de simportador Na^+/I^- . Este proceso tiene lugar a una velocidad que supera la difusión pasiva de yoduro fuera de la glándula; como consecuencia, el tiroides mantiene un gradiente de concentración de yoduro (cociente concentración tiroidea / plasmática) de 25, aunque puede llegar hasta 500 o más en determinadas circunstancias. La energía para el transporte del yoduro depende del metabolismo oxidativo en el interior de la glándula.

2) La segunda etapa de la biosíntesis hormonal comprende la oxidación del yoduro a una forma de mayor valencia, capaz de yodar los residuos tirosilo de la tiroglobulina, glucoproteína de aproximadamente 660.000 de peso molecular, sintetizada dentro de la célula folicular. La oxidación del yoduro se efectúa por la peroxidasa, que utiliza el peróxido de hidrógeno generado durante el metabolismo oxidativo glandular. Las yodaciones orgánicas ocurren en la interfase célula-colloide, sobre todo en la tiroglobulina recién sintetizada que sufre exocitosis hacia la luz folicular. Su consecuencia es la formación de las sustancias precursoras monoyodotirosina (MYT) y diyodotirosina (DYT), ligadas al péptido.

3) En la tercera etapa, estas yodotirosinas sufren una condensación oxidativa, nuevamente bajo el efecto de la peroxidasa. Esta reacción de acoplamiento ocurre dentro de la molécula de tiroglobulina, apareciendo diversas yodotironinas, como T_4 y la T_3 . La mayor parte de la tiroglobulina permanece durante un tiempo dentro de la glándula y sirve como forma de almacenamiento de la hormona tiroidea aunque se detectan cantidades mínimas de tiroglobulina en sangre. Las hormonas activas se liberan a la sangre mediante pinocitosis de la sustancia coloidal folicular en el borde apical de las células. Durante este proceso se forman las gotitas coloidales, que se unen con los lisosomas tiroideos formando

fagolisosomas. La tiroglobulina es hidrolizada por las proteasas y peptidasas dentro de estos fagolisosomas.

4) La etapa final consiste en la liberación de las yodotironinas libres, T_4 y T_3 , hacia la sangre. La glándula tiroides es la única fuente de T_4 endógena; en cambio, la secreción tiroidea sólo produce un 20% de T_3 ; el resto es generado en los tejidos extraglandulares gracias a la extracción enzimática del yodo-5' del anillo externo de la T_4 . Las yodotironinas inactivas liberadas por la hidrólisis de la tiroglobulina sufren una desyodación por efecto de una enzima intratiroidea, la yodotirosina deshalogenasa. En condiciones normales, el yoduro liberado se reutiliza para la síntesis de hormona, aunque una pequeña proporción se pierde hacia la sangre (escape de yoduro); esta proporción aumenta en algunas circunstancias especiales.¹

El tiroides también concentra otros aniones monovalentes, como el pertecnetato, que se utiliza como isótopo radioactivo (pertecnetato sódico [^{99m}Tc]). Sin embargo, el pertecnetato apenas se organifica, como ocurre con el yoduro; por ello, su permanencia en el tiroides es breve. Esta propiedad, junto con el corto período de semidesintegración, hace del pertecnetato un radioisótopo sumamente valioso para la visión del tiroides mediante gammagrafía.

Las reacciones anteriores son inhibidas por diversos agentes denominados bociógenos, ya que inducen la formación de bocio al inhibir la síntesis hormonal y al estimular de forma indirecta la secreción de TSH.¹ Aniones inorgánicos, como el perclorato y el tiocianato, inhiben el transporte de yoduro y reducen, por tanto, la disponibilidad de sustrato para la formación hormonal. Sin embargo, el bocio y el hipotiroidismo consiguientes se previenen o alivian con dosis de yoduro suficientemente elevadas, que garantizan un aporte adecuado a la glándula por difusión pasiva. Los fármacos antitiroideos habituales, derivados de la tiourea y el mercaptoimidazol, ejercen un efecto más complejo sobre la biosíntesis hormonal.

Estos fármacos inhiben la oxidación inicial (unión orgánica) del yoduro, reducen la proporción de DYT con respecto a MYT, y bloquean el acoplamiento de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas. Esta última reacción es la más sensible. De esta forma puede reducirse la síntesis de yodotironinas hormonalmente activas, a pesar de que la incorporación total de yodo al tiroides se modifica muy poco. El efecto bociógeno de las tioureas no es controlado mediante la administración de grandes cantidades de yodo. De hecho, algunas sustancias con efecto bociógeno débil, como las sulfamidas y la antipirina, ejercen un efecto más potente cuando se administra yoduro, si bien no se comprende el mecanismo. El propio yodo bloquea la reacción de organificación y acoplamiento si se administra de forma aguda en grandes dosis. Este efecto (de Wolf-Chaikoff) suele ser transitorio, si bien la administración prolongada de yoduro se asocia a una inhibición persistente de la síntesis hormonal con desarrollo del bocio, con o sin hipotiroidismo asociado (mixedema por yoduro).¹

El litio posee diversos efectos sobre el metabolismo intratiroideo del yodo, entre los que se encuentra la inhibición de la liberación hormonal. Los glucocorticoides producen un descenso en la concentración plasmática de hormonas tiroideas como consecuencia de la inhibición de la secreción de TSH y del descenso de la T_4 unida a TBG. La T_3 también desciende, en parte debido a la

inhibición de la conversión de T_4 en T_3 . En la enfermedad de Graves-Basedow los glucocorticoides pueden ejercer una acción de inhibición directa del tiroides, debida probablemente a inhibición de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides. La dexametasona, junto con el yoduro, reduce rápidamente el grado de tirotoxicosis.

2.2. Transporte hormonal

La T_4 y la T_3 se unen casi en su totalidad a las proteínas plasmáticas en la sangre. La T_4 se une en orden decreciente de intensidad a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) a la prealbúmina fijadora de T_4 (transtirenina, TTR) y a la albúmina. Las lipoproteínas de alta densidad transportan aproximadamente el 3% de la T_4 y el 6% de la T_3 circulantes. La TBG, que posee una intensa afinidad por la T_4 , es el principal factor determinante de la unión en condiciones normales. La T_4 y las proteínas de unión interactúan según el equilibrio reversible de unión, en el que la mayor parte de la hormona está ligada y una pequeña proporción (aproximadamente el 0,3%) se encuentra libre.

Aunque la TTR transporta solamente el 15% de la T_4 , aproximadamente, su contribución a la hormona libre es semejante a la de la TBG, debido a su mayor constante de disociación. La T_3 no se une de forma significativa a la TTR y su unión a la TBG es entre diez y veinte veces menor que la de la T_4 . Por tanto, la proporción normal de T_3 libre (aproximadamente el 0,3%) es ocho a diez veces mayor que la de T_4 . La hormona que llega al tejido es únicamente la fracción libre o no ligada y, por ello, el estado metabólico se correlaciona más estrechamente con la concentración de hormona libre que con la concentración de hormona total en el plasma; la regulación homeostática de la función tiroidea tiende a mantener la concentración normal de hormona libre. Más aún, la unión relativamente débil de T_3 explica el comienzo y la desaparición más rápida de sus efectos.

Las alteraciones de la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas son de dos tipos.

1) En el primer caso, el eje tiroideo-hipofisario se mantiene intrínsecamente normal y el control homeostático de la secreción de hormonas tiroideas se conserva íntegro. En esta situación, las anomalías de la interacción obedecen a alteraciones en la unión de las hormonas tiroideas. Así, por ejemplo, el aumento de TBG disminuye inicialmente la concentración de hormona libre y, por tanto, la cantidad de hormona disponible para los tejidos. A continuación, la concentración hormonal total aumenta en el suero hasta que se restablece la concentración de hormona libre. El aumento de la concentración hormonal total contrarresta la disminución de la fracción libre, y en consecuencia, la concentración absoluta de hormona libre se mantiene normal, como lo hace el estado metabólico del paciente. Cuando la concentración de TBG disminuye, se producen cambios opuestos. La Tabla I resume los estados asociados con alteraciones primarias de la concentración de TBG. Las alteraciones primarias de la unión de las hormonas tiroideas aparecen también cuando aumentan otras proteínas fijadoras en la sangre o cuando existen proteínas de transporte patológicas. Esta situación se expone más adelante.¹

Aumento de TBG	Disminución de TBG
Embarazo	Andrógenos
Recién nacido	Dosis altas de glucocorticoides
Anticonceptivos orales y otras fuentes de estrógenos	Hepatopatía crónica
sistémica Tamoxifeno,	Enfermedad
Hepatitis infecciosa y crónica activa	Acromegalia activa
Cirrosis biliar	Síndrome nefrótico
Porfiria aguda intermitente	Hipoproteinemia
Salicilatos Perfenazina	Fármacos: dosis elevadas de
Fármacos: Fenotiazinas, Clorfibrato, Metadona	Fenilbutazona y derivados, Fenitoína
Causa genética	Carbamazepina
	Causa genética

Tabla I. Estados de alteración de la concentración de TBG. Tomado del Tratado de Medicina Interna. Harrison 14ª ed 1998: 2289, y del Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro 5ª ed 2003: 1426.

2) El segundo tipo de trastorno de la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas se debe a anomalías primarias de la concentración de las hormonas tiroideas en sangre, como ocurre en el hipotiroidismo o la tirotoxicosis. En este caso, desaparece el control homeostático normal de la secreción de hormona tiroidea, ya sea por una enfermedad que afecta al propio mecanismo de control o porque el mecanismo de control, íntegro no es capaz de contrarrestar los efectos de la enfermedad. En estas circunstancias, la concentración de globulina transportadora de tiroxina (TBG) apenas se altera y la concentración de hormona libre varía directamente en relación con la concentración total. Dado que los mecanismos homeostáticos no permiten restablecer la concentración de hormona libre a la normalidad, las alteraciones primarias de la función tiroidea ocasionan anomalías persistentes de la concentración de hormona total y libre y, en definitiva, alteraciones del estado metabólico.¹

2.3 Metabolismo hormonal

La T_4 y la T_3 sufren diversas reacciones después de penetrar en el interior de la célula, que conducen en última instancia a su eliminación o inactivación.

Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente por la extracción secuencial de átomos de yoduro (monodesyodación) y la obtención final del núcleo de tironina, libre de yodo. Las vías de desyodación son responsables aproximadamente del 70% del metabolismo de T_4 y de T_3 .

En el caso de la T_4 , la vía metabólica más importante es la 5'-monodesyodación, por lo cual se genera T_3 . Aproximadamente el 30% de la T_4 se convierte en T_3 , que posee una potencia metabólica tres veces superior; por ello, casi todo el efecto metabólico de la T_4 se atribuye a la acción de su producto T_3 .¹

Normalmente, la formación extraglandular de T_3 es responsable del 80% de los niveles sanguíneos y de la producción global; el resto procede de la secreción tiroidea. Por este motivo, los estados patológicos y los fármacos que modifican la formación de T_3 reducen la concentración sérica de T_3 (Tabla II).

Estados asociados a una disminución de la conversión periférica de T_4 en T_3.
Fisiológicos Vida fetal y neonatal precoz ¿Ancianos? Patológicos Ayuno Malnutrición Enfermedad sistémica Traumatismo físico Estado postoperatorio Fármacos (propiltiouracilo, dexametasona, propranolol, amiodarona) Contrastes radiológicos (ipodato, iopanoato)

Tabla II. Estados asociados a una disminución de T_3 .

Tomado del Tratado Medicina Interna. Harrison 14º ed 1998: 2289.

El tratamiento de los pacientes con hipofunción tiroidea con T_4 sintética (levotiroxina), con el que se mantienen concentraciones séricas de T_4 dentro o algo por encima de los límites habituales, normaliza o casi normaliza las concentraciones séricas de T_3 . La generalización de que el tiroides secreta relativamente poca T_3 no es aplicable a los estados de hiperfunción tiroidea o de aumento de estimulación por TSH.

En estos casos, aumenta el cociente T_3 / T_4 y la concentración sérica de T_3 con respecto a T_4 . Además, cuando disminuye la producción de T_4 , como ocurre en la insuficiencia tiroidea precoz y en el déficit de yodo, también aumenta el cociente T_3 / T_4 por un mecanismo autorregulador que determina una mayor eficacia de la formación de T_3 .

Aproximadamente el 40% de la T_4 se elimina por monodesyodación en la posición 5 de su anillo interno para producir T_3 inversa (rT_3); este proceso da origen a casi toda la rT_3 del organismo. Esta sustancia apenas ejerce efectos metabólicos, por lo que la tasa relativa de monodesyodación del anillo externo e interno de T_4 determina la cantidad de hormona metabólicamente activa. Los factores que alteran la formación de T_3 casi siempre aumentan la concentración sérica de rT_3 ; este aumento no se debe a una mayor producción de rT_3 a partir de T_4 sino a una disminución de la 5'- monodesyodación de rT_3 para producir 3,3'-diyodotironina ($3,3'T_2$), es decir, la menor conversión de T_4 a T_3 y la menor degradación de rT_3 obedecen a una anomalía selectiva de la 5'- monodesyodación. La mayor parte de la conversión de T_4 en T_3 se realiza por la isoenzima tipo I presente en el hígado y

en el riñón. La enzima de tipo II está localizada en la hipófisis, el sistema nervioso central, la placenta y la grasa parda, y genera T_3 en estos tejidos. La enzima de tipo I está inactivada en el transcurso de las enfermedades sistémicas y durante la vida fetal normal, lo que conduce a niveles bajos de T_3 . El aumento de la actividad del tipo II en el hipotiroidismo permite que se continúe formando T_3 en el cerebro y la hipófisis a medida que caen los niveles de T_4 ¹.

La segunda vía metabólica principal de T_4 y T_3 y de sus metabolitos es la conjugación en el hígado, sobre todo con glucuronato y sulfato. Los conjugados sufren una desyodación local o son segregados a la bilis, aunque se desconoce la magnitud de la circulación enterohepática en el ser humano. En cualquier caso, la reabsorción es incompleta, ya que la eliminación fecal de T_3 y T_4 y los metabolitos yodados justifica aproximadamente un 20% de la eliminación total de T_4 . Aproximadamente el 20% de T_4 y T_3 es sometido a desaminación oxidativa y descarboxilación de la cadena lateral de alanina para producir ácido tetrayodo y triyodotiroacético.

El fenobarbital y la fenitoína aumentan la depuración metabólica de las hormonas tiroideas sin incrementar la proporción de hormona libre en la sangre. En realidad, la fenitoína reduce tanto la concentración total como libre de T_4 . Sin embargo, se mantiene el estado metabólico normal, posiblemente por el aumento de la formación de T_3 ¹.

3. Regulación de la función tiroidea

La función tiroidea está regulada por dos mecanismos generales:

- a) el primero, supratiroideo y
- b) el segundo, intratiroideo.

El mediador de la regulación supratiroidea es la tirotropina (hormona estimuladora del tiroides, TSH), una glucoproteína secretada por las células basófilas (tirotrópicas) de la hipófisis anterior. La TSH estimula la hipertrofia e hiperplasia del tiroides; acelera la mayor parte del metabolismo intermediario tiroideo; aumenta la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, incluida la tiroglobulina, y estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.¹

La secreción de TSH depende, a su vez, de dos mecanismos opuestos en la célula tirotrópica. La hormona liberadora de tirotropina (TRH), tripéptido de origen hipotalámico, estimula la secreción y síntesis de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben el mecanismo secretor de TSH de forma directa y antagonizan la acción de la TRH.

Por consiguiente, el control homeostático de la secreción de TSH se ejerce por un mecanismo de retroalimentación negativa por las hormonas tiroideas; el umbral de inhibición por retroalimentación se controla aparentemente por la TRH. La TRH alcanza la hipófisis a través del sistema porta hipofisario y se une a los receptores específicos de afinidad elevada de la membrana citoplasmática de la célula tirotrópica. La activación del sistema adenilatociclasa o la translocación concomitante del calcio extracelular al interior de la célula ponen en marcha la liberación de TSH. Además de estimular la liberación de TSH almacenada, la TRH

favorece la síntesis de TSH mediante transcripción y transducción de los genes de la subunidad β . La TRH también desempeña un papel en el procesado postransducción de la TSH, según demuestra el hecho de que la TSH presenta una actividad biológica reducida en los pacientes con hipotiroidismo hipotalámico.¹

La retroalimentación negativa que ejercen las hormonas tiroideas tiene lugar exclusivamente en la célula tirotrópica. Experimentalmente, las hormonas tiroideas inhiben la producción de ARNm de TRH y prohormona de TRH, y reducen el número de receptores de TRH en la célula tirotrópa, lo que impide su reactividad a la TRH. La principal acción de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se ejerce sobre la hipófisis y está mediada por la unión de dichas hormonas al TR en el núcleo de las células tirotrópicas, lo cual reduce la expresión de los genes para las subunidades α y β de la TSH.¹

El árbitro principal del efecto de la hormona tiroidea dentro de la hipófisis es la T_3 tanto la generada localmente a partir de la T_4 intrahipofisaria como la derivada del depósito de T_3 libre del plasma. Se desconoce la eficacia de la T_4 dentro de la hipófisis, pero existen algunos otros factores que modifican la secreción de TSH y su respuesta a la TRH.

La *somatostatina* y la *dopamina* representan, en principio, inhibidores fisiológicos de la secreción de TRH: los *estrógenos* aumentan la respuesta a la TRH, mientras que los *glucocorticoides* inhiben su función. Las *catecolaminas* también desempeñan un papel de manera que las vías α_1 - adrenérgicas son inhibitorias, y las vías α_2 son estimuladoras. Experimentalmente, el *factor de necrosis tumoral* y la *interleucina1* inhiben la secreción de TSH, por lo que probablemente desempeñan un papel en el síndrome del eutiroides enfermo.¹

La regulación intratiroidea de la función del tiroides es también importante; de alguna forma, los cambios del yodo orgánico glandular producen cambios recíprocos de la actividad del transporte de yoduro del tiroides y controlan el crecimiento, la captación de aminoácidos, el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos nucleicos.

Estas acciones se manifiestan en ausencia de estimulación de TSH y se pueden denominar, por tanto, como autorreguladoras, aunque lo más importante es que permiten modificar (inhibiendo la acumulación de yodo o potenciando su reducción) la respuesta a la TSH, alterando probablemente la generación de AMP cíclico secundaria a la estimulación por TSH. Las *citocinas* pueden ejercer efectos estimuladores o inhibitorios de la síntesis o la secreción de hormonas tiroideas o sobre las interacciones con la TSH, pero la importancia fisiológica y fisiopatológica de dichas sustancias (p.ej. péptido natriurético auricular, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento epidérmico y la endotelina) aún no se ha determinado.¹

4. Pruebas funcionales tiroideas

La patología tiroidea está constituida por un grupo de trastornos de prevalencia incierta, aunque elevada. Más frecuente en el sexo femenino y cuando existen antecedentes familiares. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, variadas y de instauración lenta por lo que es frecuente que el diagnóstico sea casual y se establezca con retraso.

El estudio de la función tiroidea vendrá determinado por una anamnesis y exploración física previas adecuadas que van a orientar en la sospecha diagnóstica y en el tipo de estudios funcionales a realizar.³

4.1 Exploración del tiroides

Toda exploración general debe incluir sistemáticamente la palpación de la glándula tiroidea, pero es imprescindible cuando se sospecha patología de la misma. La palpación tiene trascendencia diagnóstica, y cabe recordar dos ejemplos; una zona geográfica se define como de *bocio endémico* en función del porcentaje de personas con un tiroides aumentado de tamaño detectado por palpación, o la presencia de dolor en un tiroides difusamente aumentado, es el criterio diagnóstico mayor de *tiroiditis subaguda de De Quervain*⁵.

La exploración es la técnica para el cribado del cáncer de tiroides, pues en población adulta la sensibilidad para la detección de nódulos tiroideos es baja (15%), pero su especificidad es del 100% para descubrir nódulos de riesgo, comparado con la ecografía. Por todo ello, tiene especial importancia el conocimiento de la anatomía de la región.

Técnica de exploración del área tiroidea

En primer lugar se efectuará una inspección visual de la zona anterior del cuello para determinar si el tiroides es visible y para descartar la presencia de circulación colateral e ingurgitación yugular.

La palpación de la glándula debe realizarse con el paciente sentado, relajado y con el cuello, de forma que los dedos anulares se apoyen en las articulaciones esternoclaviculares y los pulpejos de los dedos medios se colocan encima del área traqueal, por debajo del cartilago cricoides. Si el explorador se sitúa delante, palpará la glándula con los pulgares (Figura 4).

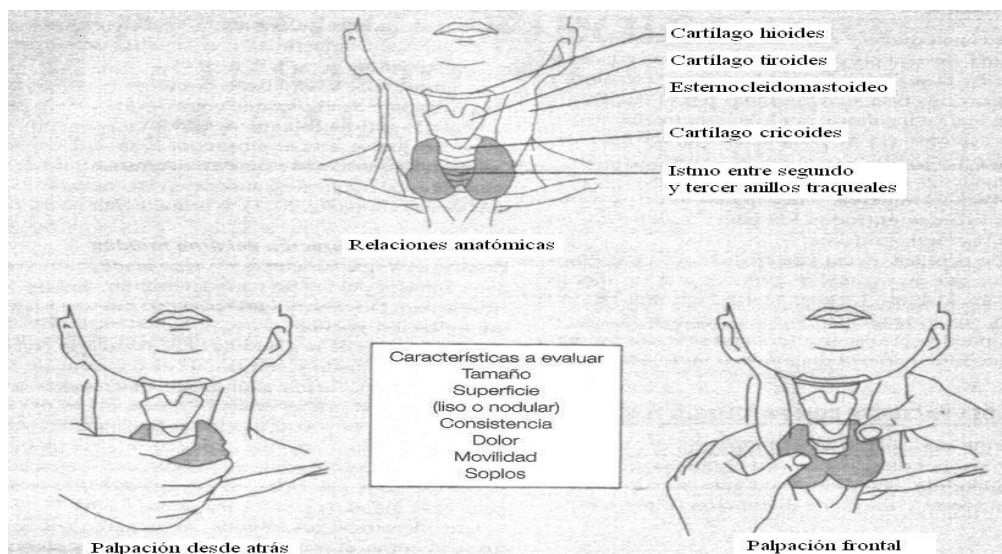


Figura 4. Relaciones anatómicas del tiroides. Formas de palpación y características a definir. Tomado del Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro 5ª ed 2003: 1424

Tras identificar los lóbulos, se palparán con una presión firme mientras el paciente deglute pequeños sorbos de agua. Durante la palpación, debe precisarse el tamaño del tiroides, su forma, su superficie (lisa, nodular, irregular), la consistencia, la sensibilidad (dolorosa o no) y la movilidad. Esta última se valora mediante maniobras de deglución, que pondrán de manifiesto si el tiroides se desplaza libremente o está adherido a planos profundos. Se medirá el perímetro cervical mediante una cinta métrica, lo que permitirá en el seguimiento evaluar su posible cambio de tamaño. Normalmente, la glándula tiroides no suele palpase. Se habla de aumento del tamaño de tiroides o bocio cuando con la palpación se delimitan unos lóbulos mayores que las falanges distales de los pulgares de paciente explorado.

Por palpación pueden detectarse nódulos mayores de 1 cm; la presencia de un nódulo clasifica el bocio como de grado I, aunque el resto del tiroides no esté aumentado. Se deben, además, buscar siempre adenopatías láterocervicales y supraclaviculares. Por último, se auscultará en busca de soplos, indicio de un aumento de vascularización (Graves-Basedow) o compresión por grandes nódulos. Si el bocio es grande o intratorácico puede originar circulación colateral en el cuello e ingurgitación yugular, que se hace más evidente al elevar los brazos a la altura de la cabeza (maniobra de Maraño)⁵.

Otros signos clínicos

La observación del paciente durante la entrevista puede proporcionar signos valiosos indicativos de disfunción tiroidea, así como la agilidad y precisión de los movimientos (desabrochar botones, desvestirse, etc.), la velocidad en el habla durante la entrevista, su atención, la memoria, la habilidad para contar, etc.

La frecuencia cardíaca (tras 5 minutos de reposo) y las características de la piel (humedad, temperatura, grosor, coloración, etc.) en áreas como el tórax o la raíz de los brazos, nunca las manos, son signos de importancia en el diagnóstico del hiper o hipotiroidismo. Un signo de gran valor en el hipotiroidismo es el *enlentecimiento del reflejo aquileo*, sobre todo de la fase de relajación, pero para valorarlo adecuadamente hay que hacer que el paciente se arrodele en una silla, con los brazos apoyados en el respaldo y relajado. La abolición no tiene significado de patología tiroidea⁵. Existen factores extratiroideos como enfermedades neurológicas, vasculares, metabólicas y farmacológicas que pueden alterar el reflejo aquileo.

4.2 Pruebas de laboratorio

4.2.1 ¿Qué determinaciones son útiles?

TSH: Es el test inicial y la determinación más útil para el diagnóstico de alteraciones funcionales tiroideas. La medida de la TSH con las nuevas técnicas hace de ella la prueba con mayor sensibilidad y especificidad³. Los valores normales de referencia son: 0,15-6 $\mu\text{U/ml}$, con variaciones dependientes del laboratorio. En nuestro laboratorio de referencia el rango es de (0,96-4,2 $\mu\text{U/ml}$). Esta aseveración puede no ser aplicable a pacientes con enfermedad sistémica aguda y grave, en niños y en casos de enfermedad de origen hipofisario.

T₄ libre: puede ser el mejor test inicial ante la sospecha franca de hipertiroidismo. Está menos influida que la T₄ total por las proteínas transportadoras y sus variaciones.

T₃: útil en determinadas entidades poco comunes.

Anticuerpos antitiroideos: Existen diversos tipos de anticuerpos organoespecíficos, dirigidos contra el tiroides: marcadores de lesión (anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales) e implicados en la patogenia de la enfermedad tiroidea, que estimulan el crecimiento de la glándula y/o síntesis y secreción hormonal (anticuerpos dirigidos contra receptores de la TSH).

Los anticuerpos antimicrosomales frente a la peroxidasa tiroidea (anticuerpos anti-TPO) son los más específicos de patología tiroidea, mientras que tienen una baja especificidad los anticuerpos antitiroglobulina⁶.

En la actualidad se sabe que la presencia de anticuerpos antitiroglobulina en ausencia de los antiperoxidasa no se asocia de forma significativa a enfermedad tiroidea⁶.

La prevalencia de anticuerpos antiTPO en estudios poblacionales sin evidencia de enfermedad tiroidea oscila entre el 10-15%, siendo las tasas 3-4 veces superiores en mujeres. En general, los títulos son discretos, entre 100 y 400, pero títulos más elevados (400-1000) sólo se hallan en el 1% de los individuos de las muestras poblacionales estudiadas⁷.

Los anticuerpos anti-TPO son específicos de enfermedad autoinmune tiroidea, pero no de una etiología concreta. Son positivos en el 80-90% de los casos de tiroiditis linfocitaria crónica (Hashimoto), en el 50-80% de enfermedad de Graves-Basedow, en un 20-30% de bocios multinodulares y también en el cáncer diferenciado de tiroides. Sin embargo, títulos muy altos (>1400) son muy indicativos de tiroiditis linfocitaria o enfermedad de Graves-Basedow; y títulos negativos (<100) prácticamente descartan esas entidades e indican una tirotoxicosis facticia o tiroiditis subaguda de De Quervain.

También se detectan en un 40-50% de los familiares de un enfermo con patología tiroidea autoinmune y, además, pueden ser positivos en otras patologías (síndromes de Turner y Down, síndrome de POEMS o de Crow-Fukase, artritis reumatoide, Lupus eritematoso diseminado (LED), Síndrome de Sjögren, insuficiencia suprarrenal). La administración de algunos fármacos (amiodarona, interferón alfa) y el tabaco pueden provocar su aparición o aumentar sus títulos⁵.

A pesar de su limitación diagnóstica, sí existen evidencias sobre el valor pronóstico de los títulos altos y el riesgo de hipotiroidismo en diversas situaciones:

- 1) En las tiroiditis postparto, el hipotiroidismo ocurrirá en el 35-85% de los casos frente a sólo un 4,9% si los anticuerpos son negativos;
- 2) La progresión del hipotiroidismo subclínico a clínico será de un 4,3% anual si los anticuerpos microsomales y antitiroglobulina son positivos, frente a un 2,6% si sólo lo es uno de ellos⁷.

- 3) Son útiles para el estudio de las tiroiditis autoinmunes, de Hashimoto y en la evolución de la enfermedad de Graves-Basedow. Deben hacerse sistemáticamente en los casos de hipotiroidismo.

Así pues, la analítica inicial para descartar disfunción tiroidea debe incluir únicamente la determinación de la TSH. Con ese dato, unido a la clínica se logrará etiquetar a la mayoría de los pacientes y ampliar estudios sólo en los casos que lo requieran.

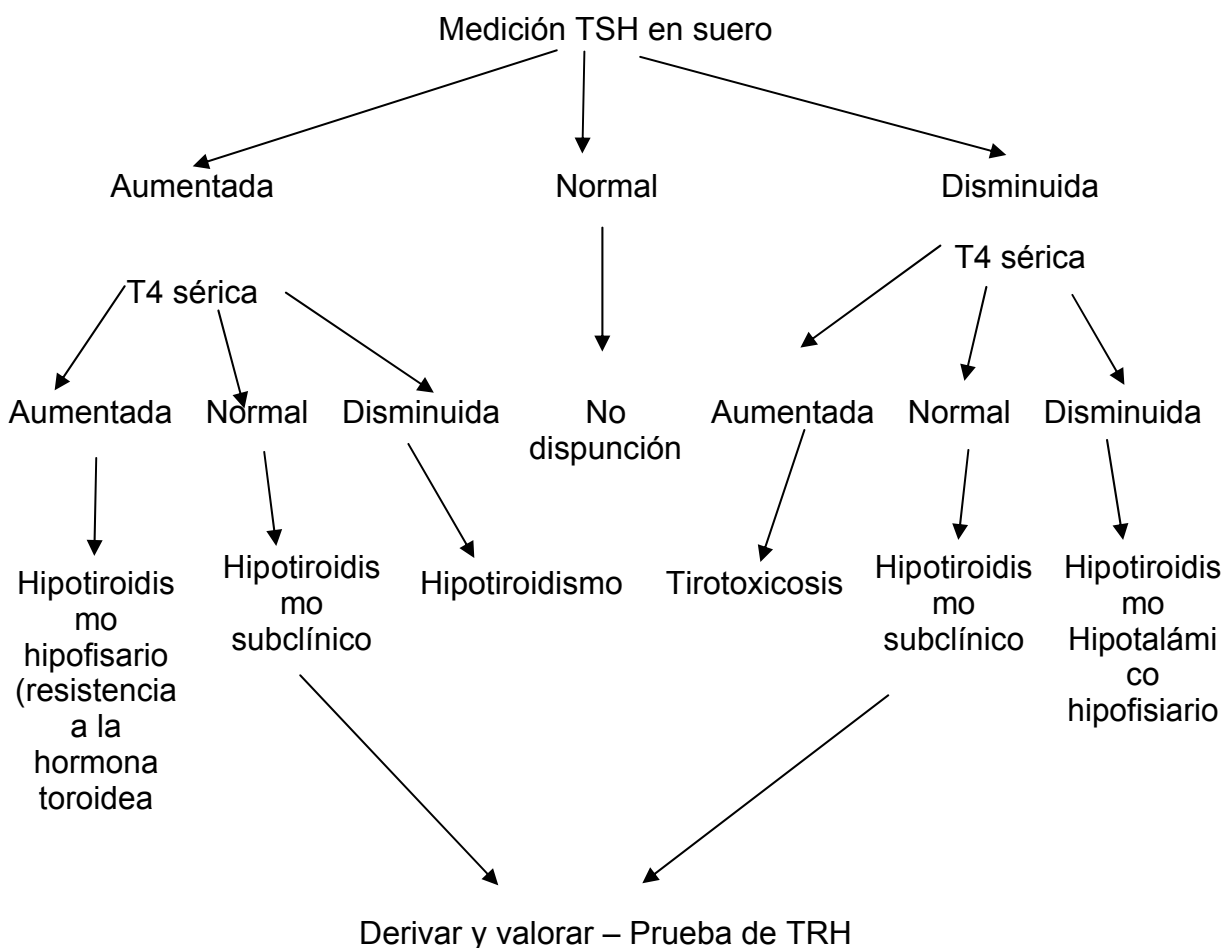


Figura 5.- Algoritmo de actuación ante los resultados de una prueba de TSH.
Tomada de Guías Clínicas Fisterra³

4.2.2 ¿Cuándo practicar pruebas tiroideas?

Pacientes con elevado riesgo de padecer alteraciones hormonales en los que está indicado hacer pruebas tiroideas³:

- 1) Sospecha clínica de disfunción tiroidea.
- 2) Bocio.

- 3) Hipercolesterolemia (> 300 mg/dl).
- 4) Anemia refractaria.
- 5) Taquiarritmia refractaria.
- 6) Uso de fármacos: Amiodarona, Litio, Colestiramina, Rifampicina, Fenobarbital, Interferón- α e Interleucina-2.

4.3 Estudios de imagen

La evolución tecnológica ha comportado una clara mejora diagnóstica en múltiples patologías, pero también ha supuesto el descubrimiento de alteraciones, que en muchos casos no suponen enfermedad y contribuyen a la confusión clínica y a la toma de decisiones terapéuticas no exentas de iatrogenia.

El estudio de la patología tiroidea se beneficia de las siguientes técnicas de imagen.

4.3.1 Ecografía

Es una técnica inocua, barata y rápida, con alta sensibilidad para detectar anomalías, pero de baja especificidad diagnóstica.

Ventajas: define con nitidez el tamaño y forma del tiroides, las alteraciones focales o difusas, las características de los nódulos (quísticos, sólidos o mixtos) y su tamaño. Permite además, la valoración de las relaciones anatómicas de masas cervicales.

Inconvenientes: no ayuda a distinguir el carácter maligno o benigno de un nódulo, ni la extensión intratorácica de un bocio.

Indicaciones: la localización de adenoma paratiroideo, estudios de los quistes del conducto tirogloso, valoración del tiroides en la embarazada, la determinación del tamaño de un nódulo o bocio para su seguimiento, búsqueda de adenopatías cervicales y estudio de masas cervicales mal definidas. También es útil cuando exista una dificultad en la palpación (cuellos cortos) o el explorador tenga dudas sobre los hallazgos, pero no debería solicitarse para confirmar una palpación y, menos, para sustituirla⁵.

En la actualidad no se recomienda solicitar ecografía de forma sistemática en la evaluación inicial del nódulo solitario o dominante en Atención Primaria.

Esta exploración es de elección para el seguimiento de las patologías nodulares y es útil para dirigir la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en nódulos con contenido líquido o de pequeño tamaño, difíciles de delimitar por palpación.

La ecografía no tiene utilidad en la evaluación del hipotiroidismo del adulto, salvo que coexista con nodularidad que genere dudas en la exploración tiroidea⁸.

Incidentaloma tiroideo

Con los ecógrafos de alta resolución pueden detectarse nódulos con un diámetro de tan sólo de 2 mm. Estudios poblacionales han verificado que estos nódulos no palpables pueden encontrarse en el 20-35% de la muestra y en las series de pacientes con un único nódulo palpable pueden encontrarse otros nódulos en el 50% de los casos. Por tanto, es frecuente que se observen también en las ecografías del cuello practicadas por otros motivos o en la valoración prequirúrgica de un nódulo solitario⁵.

A estos nódulos asintomáticos y no palpables, hallados casualmente, se les ha denominado *incidentalomas tiroideos o nódulos subclínicos* y han planteado dudas acerca de su significado y la necesidad de mayores estudios o tratamiento. Varias publicaciones han demostrado que entre el 5 y el 6 % son lesiones malignas⁸.

Un protocolo razonable es el propuesto por la Mayo Clinic^{9,10}:

- a) si el nódulo tiene menos de 1 cm y si el paciente no es una persona de riesgo para desarrollar un carcinoma, se realizará un seguimiento con palpación
- b) si es un individuo de riesgo (irradiación cervical, antecedentes familiares de carcinoma medular tiroideo o neoplasia tiroidea) se practicará PAAF ecodirigida, con independencia del tamaño
- c) también se practicará la PAAF si el nódulo es mayor de 1,5 cm o si se detecta alguno de estos tres hallazgos ecográficos, considerados factores de riesgo independientes de malignidad: microcalcificaciones puntiformes, márgenes irregulares, patrón vascular intranodular o ¿son sólidos e hipocogénicos?. La actitud en los nódulos entre 1 y 1,5 cm, sin factores de riesgo, será reevaluarlos a los 12 meses.

El porcentaje de carcinoma en los incidentalomas es menor del 2% y, en general, el tumor es papilar.

4.3.2 Gammagrafía tiroidea

Desde la aparición de la ecografía, las indicaciones de la gammagrafía tiroidea como exploración de imagen son muy limitadas; y como exploración funcional ha sido desplazada por las determinaciones hormonales.

El isótopo de mayor uso es el Tecnecio (⁹⁹Tc) por su corta vida media (con menor irradiación), pero no es organificado por el tiroides, por lo que no permite valorar su funcionalidad y su imagen refleja la distribución vascular. El concepto de “nódulo frío” sólo es aplicable a las gammagrafías con yodo. La utilización del I¹³¹, más caro, proporciona una mejor aproximación al funcionalismo del tiroides⁵ y permite valorar el grado de captación del isótopo, dato de interés en el caso de plantear un tratamiento ablativo de I¹³¹.

Inconvenientes: con esta técnica diagnóstica es imposible diferenciar entre benignidad y malignidad. Clasifica los nódulos en fríos (hipocaptantes), templados

(isocaptantes) y calientes (hipercaptantes). Estadísticamente, más del 80% son fríos y, de ellos, el 20% son carcinomas. Los nódulos calientes sólo constituyen el 5% de los hallazgos gammagráficos y más del 95% son benignos^{8,91}.

Indicaciones: la gammagrafía está indicada cuando se sospechan lesiones hiperfuncionantes⁸ (TSH baja) útil para detectar tiroides ectópico (sublingual, estruma ovárico), para el estudio de bocios con dishormonogénesis, para valorar la funcionalidad de restos postquirúrgicos y, en especial, en el seguimiento del cáncer de tiroides⁵.

En el hipertiroidismo, solamente en un pequeño porcentaje de casos ayuda para diferenciar la disfunción causada por una tiroiditis subaguda linfocitaria (postparto o silente) o por ingesta de T₄ exógena (tirotoxicosis facticia) de los debidos a una enfermedad de Graves-Basedow.

En esta última se observará una hipercaptación del isótopo, mientras que en las demás será una disminución o anulación de la captación de I¹³¹. En el resto de casos su práctica rutinaria se puede considerar inadecuada⁹¹. Para comprobar la extensión del bocio retroesternal, son superiores la Tomografía Axial Computadorizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

Contraindicaciones: embarazo. Si se realiza durante el período de lactancia, ésta se suspenderá durante 24- 48 horas.

4.3.3. Resonancia nuclear magnética y tomografía axial computerizada

Ambas pruebas permiten la detección de lesiones de 1-2 mm, muestran el origen y la extensión de masas cervicales mal definidas o del mediastino superior.

Inconvenientes: No son técnicas de elección y no ayudan en el diagnóstico diferencial de un nódulo.

Indicaciones: Son útiles en el estudio de bocios intratorácicos y para valorar la compresión traqueal o esofágica y la afectación de estructuras adyacentes.

La RNM se utiliza en la valoración cuantitativa de la musculatura ocular engrosada de la oftalmopatía de Graves y en su seguimiento.

5. Cribado de la enfermedad tiroidea

Sigue siendo un tema controvertido. Es curioso observar que partiendo de los mismos estudios, se realizan distintas recomendaciones, según quién haga la evaluación.

La Asociación Americana del Tiroides (ATA) recomienda llevar a cabo el cribado de la enfermedad tiroidea cada 5 años mediante TSH-s en adultos mayores de 35 años, según los siguientes puntos¹⁶:

La significativa prevalencia de la enfermedad tiroidea.

Las consecuencias para la salud del hipo y el hipertiroidismo clínicos no detectados y las alteraciones asociadas al hiper y el hipotiroidismo subclínico y su posible progresión a sus formas clínicas.

El relativo bajo coste de la determinación de TSH-s.

La existencia de un tratamiento eficaz para estos problemas.

Un estudio de análisis de decisión considera esta recomendación igual o más coste-efectiva que otras estrategias de cribado, como la hipertensión, el cáncer de colon o la hipercolesterolemia¹².

En el otro extremo, la *US Preventive Services Task Force* no recomienda el cribado sistemático para adultos asintomáticos, sin que esto signifique que no se deba controlar la función tiroidea en los pacientes con una historia anterior de enfermedad tiroidea. No encuentra pruebas suficientes a favor o en contra del cribado en pacientes de alto riesgo, entre los que se incluyen ancianos, mujeres en el postparto y personas con síndrome de Down, pero puede recomendarse por otros motivos, como su mayor prevalencia de enfermedad tiroidea y la alta probabilidad de que pasen por alto los síntomas de enfermedad en estos pacientes. Aconseja que los médicos estén atentos para detectar los síntomas, poco específicos, de la enfermedad tiroidea⁶⁵.

En posiciones intermedias está el *American College of Physicians*, que encuentra razonable el cribado en mujeres mayores de 50 años para detectar hipo o hipertiroidismo clínico no sospechados por la historia clínica⁶⁶.

Durante el primer trimestre del embarazo el cribado de la enfermedad tiroidea mediante la determinación de TSH-s y anticuerpos antimicrosomales es importante para detectar casos de hipotiroidismo subclínico, que puede alterar el desarrollo neuropsicológico y la supervivencia del feto, y establecer el riesgo de tiroiditis postparto^{17,24,67}.

6. Principales síndromes tiroideos

6.1 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un estado de hipofunción tiroidea que puede ser debido a distintas causas y produce como estado final una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas. Su prevalencia es del 2% en mujeres adultas y 0,1-0,2% en hombres adultos¹³.

El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 4000 recién nacidos. Se puede producir por una alteración a cualquier nivel del eje hipotálamo- hipofisario - tiroideo.

Puede clasificarse en:

Hipotiroidismo primario; es la causa más frecuente de hipotiroidismo. Afecta al 1-3% de la población general. Representa el 95% de todos los casos de hipotiroidismo. Se debe a una afectación primaria de la glándula tiroidea.

Hipotiroidismo secundario y terciario: representa el 5% restante de las causas. Se debe a una alteración hipofisaria (secundario) o hipotalámica (terciario). Se puede hacer referencia en conjunto como hipotiroidismo central¹³.

Causas del hipotiroidismo primario:

1. Tiroiditis crónica autoinmune de Hashimoto: es la causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas sin déficit de yodo y en niños. Es más frecuente en mujeres de edad media (40-60 años). El 80% presenta anticuerpos positivos antitiroglobulina y antiperoxidasa. Se asocia a otras patologías autoinmunes. Se produce una destrucción de la glándula mediada por células y anticuerpos. Puede cursar con o sin bocio, siendo éste último caso un estado terminal de la enfermedad en la que se produce la atrofia glandular.
2. Hipotiroidismo iatrogénico:
 - a) Hipotiroidismo post-tiroidectomía: aparece entre 2-4 semanas tras la tiroidectomía total y en un tiempo variable tras la tiroidectomía subtotal, apareciendo la mayoría en el primer año tras la cirugía. Entre los que están eutiroides el primer año, aproximadamente el 0,5-1% se vuelve hipotiroideo cada año.
 - b) Hipotiroidismo tras tratamiento con Iodo¹³¹ (I^{131}): la mayoría también se vuelven hipotiroideos el primer año. Entre los eutiroides la incidencia anual de hipotiroidismo es del 0,5-2%.
 - c) Hipotiroidismo tras radiación externa del cuello: el efecto es dosis dependiente y la instauración gradual. Todos estos casos se presentan clínicamente sin bocio.
3. Hipotiroidismo yodoinducido: Tanto el defecto como el exceso de yodo pueden producir hipotiroidismo:
 - d) El defecto de yodo es la causa más frecuente de hipotiroidismo y bocio en todo el mundo, afectando aproximadamente a 200 millones de personas.
 - e) El exceso de yodo también puede producir hipotiroidismo inhibiendo la organificación y la síntesis de T_3 y T_4 (efecto Wolf-Chaikoff). Esto es más importante con patología tiroidea previa: enfermedad de Graves eutiroides, neonatos, tiroiditis autoinmune, tratamiento con I^{131} , etc.
4. Fármacos: son muchos los fármacos que pueden interferir con la producción de hormonas tiroideas, pueden actuar a cualquier nivel de la síntesis (Tiamazol o Metimazol, Propiltiouracilo, Amiodarona, Litio), interferir con su absorción (Colestiramina, Sales de hierro) o aumentar su metabolismo (Carbamacepina, Rifampicina, Fenobarbital). Todos pueden producir hipotiroidismo y bocio.
5. Defectos hereditarios de la síntesis de hormonas tiroideas: cursan con bocio y casi siempre se manifiestan en el nacimiento.
6. Agenesia o disgenesia tiroidea: es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito. No se asocia con bocio.

7. Enfermedades infiltrativas: hemocromatosis, sarcoidosis, leucemia.

Causas de hipotiroidismo secundario y terciario

El hipotiroidismo secundario es debido a un déficit de TSH, sus causas más importantes son: adenoma hipofisario (la causa más frecuente), necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan), traumatismo e hipófisis. El déficit de TSH puede ser aislado aunque por lo general se asocia a otros déficits hipofisarios.

El hipotiroidismo terciario se debe a un déficit de producción de TRH. Puede ser consecuencia de una alteración hipotalámica o en estructuras vecinas o bien de una alteración en el sistema porta hipotálamo-hipofisario.

Tabla III.- Clasificación etiológica del hipotiroidismo

Tiroideo

Tiroprivo

Defecto congénito del desarrollo glandular idiopático primario
Post-ablación (yodo radioactivo, cirugía) Post-radiación (p.ej, linfoma)

Con bocio

Defecto biosintético hereditario
Transmisión materna (yodo, antitiroideos) Déficit de yodo
Iatrogénico (ácido aminosalicílico, yoduros, fenilbutazona, yodoantipirina, litio)
Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto)
Interleucina 2 y células citolíticas activadas por linfocinas

Supratiroideo (Trofoprivo)

Hipofisario

Panhipopituitarismo
Déficit aislado de

TSH Hipotalámico

Defectos congénitos
Infección (encefalitis)
Neoplasias
Infiltrativas (sarcoidosis)

De remisión espontánea

Interrupción del tratamiento supresor del tiroides
Tiroiditis subaguda y tiroiditis crónica con hipotiroidismo transitorio (habitualmente después de una fase de tirotoxicosis)

Tabla III. Clasificación etiológica del hipotiroidismo. Tomado de Tratado de Medicina Interna. Harrison, 14ª ed 1998: 2295

Presentación clínica

Los signos y síntomas de todos los tipos de hipotiroidismo son inespecíficos y de instauración lenta, lo que dificulta la sospecha de un cuadro clínico que es especialmente difícil en el paciente anciano⁶.

La presentación clínica es variable, dependiendo sobre todo de la edad, duración y gravedad del déficit hormonal.

- **Hipotiroidismo neonatal**: se manifiesta por ictericia fisiológica persistente, llanto ronco, estreñimiento, somnolencia, problemas de alimentación. En los casos graves que no reciben tratamiento constituyen la entidad denominada cretinismo: talla corta, rasgos toscos, lengua prominente, nariz chata, escasez de vello, sequedad de piel, hernia umbilical, alteración del desarrollo mental¹³.

- **Hipotiroidismo infantil**: retraso del crecimiento lineal (talla corta) y retraso de la maduración sexual con pubertad tardía.

- **Hipotiroidismo del adulto**: inicialmente los síntomas son inespecíficos: letargia, debilidad, estreñimiento, intolerancia al frío, rigidez y contractura muscular, dolor muscular o articular, menorragia, etc.

A medida que progresa el déficit, el cuadro clínico va progresando: deterioro de la actividad intelectual y motora, disminución del apetito, aumento de peso, palidez, piel seca, escamosa y dura, con infiltración de la dermis, adelgazamiento de las cejas, voz ronca, pudiendo acabar en el estado final en el cuadro clínico florido del mixedema: anemia, rasgos toscos, escasez de vello, edema periorbitario, macroglosia, palidez y frialdad de piel, siendo la forma más grave el coma mixedematoso⁸, caracterizado por insuficiencia respiratoria, estupor, coma e hipotermia. En la actualidad, es una presentación muy rara, que suele desencadenarse tras un proceso nosológico precipitante. En los casos de hipotiroidismo debido a una tiroiditis se asociará la clínica propia de este proceso.

Cuando se produce un hipotiroidismo tras cirugía tiroidea o tras la administración de radioyodo, los síntomas se presentan más bruscamente, principalmente con astenia y calambres musculares. La hipofunción en este caso, puede ser transitoria.

- **Hipotiroidismo central**: se manifiesta con sintomatología más leve, se asocia a otros déficit de hormonas, como las gonadotropinas, y se manifiesta por un menor crecimiento del pelo de la barba, disminución de la libido, disfunción eréctil y atrofia testicular en los hombres, amenorrea, infertilidad y atrofia mamaria en las mujeres y caída del pelo en las axilas y genitales en ambos sexos⁶.

Diagnóstico

La determinación más útil de forma aislada es la concentración sérica de TSH, que se encuentra elevada de forma invariable en todas las formas de hipotiroidismo primario y puede estar normal o disminuida en el hipotiroidismo hipofisario e hipotalámico.

En pacientes ambulatorios, un resultado de TSH normal descarta una enfermedad funcional tiroidea^{23,49}. Esto es así, sobre todo cuando se trata de un cribado en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos. La TSH sérica tiene una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 90-96%, para la disfunción tiroidea, mayor que cualquier otra determinación por separado^{6,27}.

Cuando esté alterada será necesario determinar la estimación de tiroxina (T4) libre.

La concentración sérica de T₃ es menos específica ya que se afecta en casos de enfermedades sistémicas en pacientes eutiroideos.

Las posibles combinaciones se especifican en la Tabla IV.

Tabla IV.- Combinación de alteraciones analíticas		
TSH sérica	T4 libre	Diagnóstico
Normal	Normal	Eutiroidismo
Aumentada	Disminuida	Hipotiroidismo primario
Normal o disminuida	Disminuida	Hipotiroidismo central (secundario o terciario)

Tabla IV. Combinación de alteraciones analíticas. Tomada de la Revista Médica Siete Días Médico Ediciones mayo, 2006; 673: 58

Para distinguir el hipotiroidismo secundario del terciario lo más útil son las técnicas de imagen: RNM cerebral.

Otros datos bioquímicos del hipotiroidismo son hipercolesterolemia, aumento de LDH, CPK, AST, alteraciones del ECG, anemia perniciosa y aclorhidria. En los hipotiroidismos centrales se asocian a otros déficit hormonales: adrenal, FSH, LH y GH.

Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento debe descartarse una insuficiencia suprarrenal. El riesgo es mayor en pacientes con vitíligo, anemia por déficit de vitamina B₁₂, diabetes tipo I y otras enfermedades autoinmunes⁵.

El fármaco de elección es la L-tiroxina cuya larga vida media (6-7 días) da lugar a unos valores estables de T₄ plasmáticas, lo que resta importancia al olvido ocasional de una toma. La dosis diaria es de 1,7-2 µg/kg en una sola toma matinal. Lo que corresponde a una dosis que oscila entre 100-200 µg/día, pero en las personas de más de 70 años los requerimientos son unos 20% menores.

En pacientes jóvenes, sin enfermedad cardiovascular asociada, la dosis inicial será de 50 µg/día, que se aumentará cada 2 semanas hasta llegar a la dosis de 100 µg/día. Al cabo de 4 semanas se realizará el primer control hormonal para proseguir el ajuste de dosis.

El objetivo del tratamiento es mantener la TSH dentro de los valores de la normalidad, entre 0,5 y 2,5 µU/ml pero nunca suprimida. Dosis excesivas de medicación pueden producir hipertensión y un cuadro de hipertiroidismo con nerviosismo, temblores y taquicardia.

Persistencia de la TSH elevada. La causa más habitual es el mal cumplimiento, pero algunos fármacos, como la colestiramina, sulfato ferroso, sucralfato y antiácidos con hidróxido de aluminio, interfieren en la absorción de la tiroxina, por lo que se administrarán con un intervalo de 4 horas. La fenitoína, carbamazepina, warfarina y la rifampicina pueden acelerar el metabolismo de la tiroxina y aumentar discretamente los requerimientos diarios. Los síndromes de mala absorción y las diarreas agudas también disminuyen la biodisponibilidad de la T4 y precisan dosis mayores.

6.2 Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un síndrome clínico y biológico producido por la exposición de los tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas. Es una entidad menos frecuente que el hipotiroidismo. Es de 3 a 5 veces más frecuente en mujeres. Dentro de la hiperfunción tiroidea se pueden encontrar principalmente tres entidades: hipertiroidismo primario clínico, hipertiroidismo subclínico y secreción inadecuada de TSH. Algunos autores prefieren utilizar el término tirotoxicosis en cualquier situación de hiperfunción hormonal y reservar el de hipertiroidismo para cuando ésta se debe a un aumento de síntesis hormonal tiroidea⁸.

La expresión clínica de hipertiroidismo tiene una gran variabilidad sintomática y existe poca relación entre los valores hormonales y la gravedad de los síntomas, especialmente en los ancianos, que pueden tener pocos.

El diagnóstico es menos probable si faltan dos o más de entre los siguientes³⁴: nerviosismo y/o ansiedad; intolerancia al calor y/o aumento de sudoración; cansancio y/o debilidad, y palpitaciones y/o taquicardia documentadas. En la exploración casi nunca faltan la taquicardia, la piel húmeda y caliente, el temblor fino y el aumento de tamaño del tiroides.

Algunas circunstancias por sí solas aconsejan descartar hipertiroidismo: pérdida de peso inexplicada, inicio de fibrilación auricular, miopatía, alteraciones menstruales y ginecomastia. A veces, el hipertiroidismo puede ser el causante del deterioro de un paciente previamente controlado, como sucede en algunos diabéticos, epilépticos o enfermos cardíacos y también puede ser la causa de hipercalcemia o alteraciones de la función hepática³⁷.

Las personas de edad avanzada, a menudo, tienen síntomas en un solo sistema y el bocio suele ser menor o no palpase. En estos pacientes, puede predominar la debilidad o la pérdida de peso, con poco aumento del apetito o

anorexia, simulando una enfermedad neoplásica⁸. Hasta un 25-35% desarrollará fibrilación auricular resistente al tratamiento mientras que no se corrija el hipertiroidismo, y hasta en el 15% de las fibrilaciones se descubre tirotoxicosis.

La llamada *tormenta tiroidea* es una situación grave, que se presenta con taquicardia mayor de 140 lpm, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertermia, agitación, psicosis o coma. Ocurre típicamente tras un suceso precipitante, como una infección, un traumatismo, la cirugía o el parto, en pacientes hipertiroides conocidos, pero puede ser una forma de comienzo. La presencia de fiebre y alteración del estado mental obliga a considerar su diagnóstico. La mayoría de los pacientes con hipertiroidismo subclínico no tiene manifestaciones o éstas son inespecíficas. La importancia de esta forma reside en su posible progresión a hipertiroidismo definido y a sus efectos cardiovasculares y en el hueso. En los ancianos incrementa el riesgo de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y mortalidad, tanto total como de causa cardiovascular. También aumenta el riesgo de osteoporosis en mujeres menopáusicas.

Tabla V.- Causas de tirotoxicosis
<p>Frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Graves-Basedow - Bocio multinodular tóxico (enfermedad de Plummer) <p>Menos frecuentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nódulo solitario autónomo (nódulo “caliente”) - Tiroiditis subaguda (1ª fase) - Tiroiditis subaguda linfocitaria silente - Tiroiditis postparto - Por amiodarona - Tiroiditis crónica linfocitaria (de Hashimoto) - Exceso de T4 exógena (tirotoxicosis iatrogénica o facticia) <p>Excepcionales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma tiroideo (carcinoma folicular metastásico) - Inducido por yodo (Jod- Basedow) - Tumores productores de HCG (coriocarcinoma, mola) - Teratoma ovárico o <i>struma ovari</i> (cursa siempre con bocio) - Adenoma hipofisario (productores de TSH)

Tabla V. Causas de tirotoxicosis. Tomado del Tratado de Atención Primaria Martín Zurro ed 5ª edición, 2003: 1429

6.2.1 Enfermedad de Graves-Basedow

Es la causa más frecuente, sobre todo en mujeres (10:1), en la tercera y cuarta décadas de la vida y suele desarrollarse en primavera-verano. Bocio difuso y blando, oftalmopatía infiltrativa, posible dermatopatía y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso, anemia perniciosa, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y miastenia. Presenta el 80% anticuerpos antimicrosomales, y un 90% de anticuerpos antirreceptor de TSH. Es característica la presencia de inmunoglobulinas tiroestimulantes (TSI) pero hasta en un 20% de los casos de enfermedad de Graves- Basedow son negativas³⁹; y

pueden hallarse también en las tiroiditis autoinmunes. La enfermedad se presenta con agregación familiar, ligada a los haplotipos HLA-D8 y DRw3 en la raza blanca, HLA-Bw36 en los japoneses y HLA-Bw46 en los pacientes de raza china¹, y pueden existir otros miembros que presenten tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo o bocio.

El hábito tabáquico aumenta el riesgo de presentar enfermedad de Graves-Basedow (RR :1,9) y de oftalmopatía (RR : 7,7)⁴².

Se desconoce la causa; sin embargo, dada la amplia variedad de manifestaciones y su diferente evolución, es probable que existan varios factores responsables. Por lo que se refiere al hipertiroidismo, el trastorno central consiste en una anomalía de los mecanismos homeostáticos que regulan la secreción hormonal. Esta disregulación está causada por inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI: *thyroid-stimulating immunoglobulins*) en el plasma, de la clase Ig G y son elaboradas por linfocitos.

Las manifestaciones de la tirotoxicosis más frecuente consisten en nerviosismo, labilidad emocional, insomnio, temblor, aumento del número de deposiciones, sudoración excesiva e intolerancia al calor. La pérdida de peso es habitual, a pesar de mantener el apetito. Se observa debilidad de la musculatura proximal con pérdida de fuerza, que generalmente se manifiesta por la dificultad en subir las escaleras lo que puede ser motivo de consulta.

En mujeres premenopáusicas tiende a ocurrir amenorrea u oligomenorrea. Otros síntomas son la disnea, palpitaciones; en un 10-28% puede haber fibrilación auricular. En general, los síntomas neurológicos predominan en los pacientes jóvenes, mientras que los cardiovasculares y miopáticos lo hacen en los ancianos.

La exploración física debe centrarse en un examen meticuloso del tiroides, características de la piel, frecuencia cardíaca (tras cinco minutos de reposo), signos oculares, presencia de temblor y fuerza muscular proximal.

Se observa un paciente inquieto, que se adelanta con cierta descoordinación en los movimientos al pedirle que ejecute pequeñas órdenes (p.ej. desabrocharse los botones). La piel está caliente y húmeda (se debe valorar en el tórax y brazos, no en las manos); es frecuente el eritema palmar, así como el dermatografismo en el tórax y los hombros. El cabello suele ser fino y sedoso, y no es raro el encanecimiento prematuro general o en mechones. Es frecuente la separación de la uña del lecho ungueal (uña de Plummer), sobre todo en el dedo anular; el temblor es fino, distal y se detecta con las manos extendidas junto con una hiperreflexia. Los signos oculares comprenden una mirada característica, con ensanchamiento de la hendidura palpebral, disminución del parpadeo, movimientos palpebrales lentos e incapacidad para fruncir el ceño con la mirada hacia arriba. Estos signos se deben a la hiperestimulación simpática y suelen remitir al corregir la tirotoxicosis. Es necesaria diferenciarla de la oftalmopatía infiltrativa de la enfermedad de Graves-Basedow.

El bocio es difuso, blando, liso e indoloro, pero puede ser asimétrico o lobulado (no nodular), se acompaña de un soplo sobre la glándula o fosa esternal y

pueden existir adenopatías cervicales pequeñas. Es el síntoma más frecuente¹ pero en un 3% de los casos el tiroides puede ser de tamaño normal o pequeño.

La oftalmopatía de Graves se presenta en el 71% de los pacientes. En el 40% aparece simultáneamente con el hipertiroidismo, en otro 40% después del diagnóstico y en un 20% de los casos le precede. Puede ser unilateral, aunque durante la evolución suele hacerse bilateral, aún persistiendo cierta asimetría. El exoftalmos es independiente de los valores hormonales y puede progresar tras controlar la disfunción tiroidea. La musculatura intrínseca del ojo sufre una infiltración linfocitaria y depósito de glucosaminoglicanos, las consecuencias son de tipo mecánico: hinchazón periorbitaria, proptosis ocular (exoftalmos), inyección y edema conjuntival, quemosis y disfunción de la musculatura ocular (diplopia, dificultad para mantener la convergencia y estrabismo) conocida como oftalmoplejía exoftálmica. Como complicaciones graves pueden aparecer úlceras corneales, debido a la mala oclusión palpebral y, en fases avanzadas, panoftalmitis, neuritis, atrofia óptica y ceguera. Las de tipo espástico¹ comprenden la mirada de asombro, los movimientos palpebrales lentos y la retracción palpebral que acompaña a la tirotoxicosis y explica la mirada de “pánico”.

La dermopatía (mixedema pretibial) es poco frecuente (5-8 %), suele ser un fenómeno tardío y siempre se acompaña de oftalmopatía. Se localiza típicamente en las crestas tibiales y dorso de los pies. Debido a la tinción positiva para mucina, se denomina mixedema pretibial o localizado. Las lesiones son poco extensas, elevadas, en placas o nodulares, con piel gruesa y apariencia de piel de naranja, pruriginosas e hiperpigmentadas.

La presentación más frecuente es en forma de edema sin fovea. No ocurre en el hipotiroidismo. La acropaquia tiroidea en las manos y en los pies es una manifestación rara de la enfermedad de Graves-Basedow.

6.2.2 Hipertiroidismo en el anciano

Los síntomas predominantes son mentales y cardiovasculares. Los cambios mentales van de la postración-hipocinesia al estado confusional; características que han llevado a denominarlo hipertiroidismo apático. Son frecuentes la astenia y la pérdida de peso, acompañados de anorexia, en contraste con la hiperfagia que presentan los jóvenes³³. Con frecuencia, esta combinación sugiere la presencia de una enfermedad maligna, pero en la mayoría se hallará una frecuencia cardíaca elevada (> 90 lpm) y, en el 28% de los casos, fibrilación auricular⁴⁰.

En el anciano, el hipertiroidismo debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de un síndrome tóxico, taquiarritmias inexplicables, insuficiencia cardíaca (ICC) de etiología no clara, que responde poco a la digoxina, letargia, depresión y cambios en el estado mental. Se deberá descartar siempre el hipertiroidismo de causa farmacológica⁵.

6.2.3 Crisis tirotóxica

Es una situación grave y poco frecuente, con una mortalidad elevada (30 %). No se define por los niveles hormonales sino por el cuadro clínico. Debe sospecharse ante un paciente que presenta fiebre alta (> 39°C) o hipertermia,

taquicardia (>120 lpm), hiperhidrosis extrema, agitación y obnubilación. Otras manifestaciones muy frecuentes son las diarreas y la insuficiencia cardíaca congestiva. Suele ocurrir en casos de un hipertiroidismo no conocido o recién diagnosticado, y precipitarse por infecciones intercurrentes febriles, traumatismos graves, el parto o intervenciones quirúrgicas. El cuadro requiere ingreso hospitalario urgente⁵.

La prevención de la crisis tirotóxica se basa en el reposo domiciliario durante los primeros 7 días (consigue disminuir la liberación de T_4), la prescripción, en espera de los resultados, de propanolol (disminuye la conversión a T_3) y el inicio lo antes posible de antitiroideos.

Pruebas complementarias

El estudio ante la sospecha clínica será la determinación de TSH, que evidenciará valores indetectables. La T_4 libre elevada confirmará el diagnóstico. Sólo si la TSH se halla suprimida y la T_4 es normal, y existe una clínica clara, se solicitará la determinación de T_3 . Si la TSH no está suprimida y la T_4 libre está elevada se sospechará un hipertiroidismo hipofisario⁵.

Las determinaciones inmunológicas y la palpación nos permitirán una aproximación etiológica. En el caso de bocio difuso indoloro, las causas más probables serán la enfermedad de Graves-Basedow y las tiroiditis linfocitarias; ambas presentan anticuerpos anti-TPO positivos a títulos altos (>1400). Un aumento de inmunoglobulinas tiroestimulantes apunta a una enfermedad de Graves, pero pueden encontrarse elevadas en otras entidades tiroideas autoinmunes.

Un bocio liso y doloroso es diagnóstico de tiroiditis subaguda de De Quervain. Un tiroides nodular con anticuerpos anti-TPO negativos o con títulos bajos son diagnósticos de la enfermedad de Plummer. Si la palpación es irregular (seudonodular) y los anticuerpos intensamente positivos, el diagnóstico será de tiroiditis linfocitaria crónica (de Hashimoto).

La práctica de la gammagrafía de forma sistemática no es necesaria⁵. Se reservará para diferenciar la enfermedad de Graves de los hipertiroidismos por tiroiditis linfocitaria, de la tiroiditis subaguda de De Quervain o por ingesta de T_4 (fáctica, preparados antiobesidad), entidades en las que la captación de I^{131} es nula.

La ecografía tampoco tiene utilidad: La detección de pequeños nódulos (<1 cm) en un bocio considerado por palpación difuso no debe hacer variar el diagnóstico.

Otras alteraciones: es frecuente encontrar un descenso del colesterol sérico, aumento discreto de bilirrubina, gamma-GT y transaminasas, hipercalcemia (27%) y elevación de fosfatasas alcalinas. Todas estas alteraciones desaparecen al controlar la hiperfunción tiroidea. Es frecuente la neutropenia y hasta un 3% de los pacientes con enfermedad de Graves puede presentar una anemia perniciosa.

Tratamiento

El hipertiroidismo se suele caracterizar por fases cíclicas de exacerbación y remisión de inicio y duración imprevisibles. Además, la enfermedad de larga evolución se puede asociar a insuficiencia tiroidea progresiva, apareciendo hipotiroidismo o disminución de la reserva tiroidea. Estas características influyen de forma importante en la selección y la respuesta al tratamiento¹ (Tabla VI).

El hipertiroidismo se puede tratar con éxito mediante fármacos antitiroideos que bloquean la síntesis y liberación hormonal o mediante métodos ablativos (cirugía y yodo radioactivo I¹³¹).

Tratamiento médico

Los *bloqueadores beta* (propanolol) antagonizan los efectos adrenérgicos periféricos de las hormonas tiroideas y bloquean la conversión periférica de T₄ a T₃ (hormona mucho más potente), con lo que mejoran muchas de las manifestaciones del hipertiroidismo (taquicardia, temblor distal, nerviosismo y sudoración) sin modificar otras (pérdida de peso, signos oculares, miopatía, etc.). La medicación es eficaz, pero sintomática y no corrige el trastorno hormonal subyacente. Se prescribirá siempre, salvo contraindicación absoluta, en todos los casos de hipertiroidismo y mientras la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 80 lpm. Si la sospecha clínica es clara pueden pautarse precozmente, en espera de los resultados hormonales, pues no los interfiere. Se suele utilizar propanolol (20-40 mg/6-8 h) con el que existe mayor experiencia y facilita el ajuste de la dosis⁵.

También es eficaz el atenolol (50-100 mg/día). En caso de que el hipertiroidismo sea debido a tiroiditis, será el único tratamiento. En caso de una contraindicación absoluta de los bloqueadores beta, puede utilizarse el verapamilo (40-80 mg/día)⁵.

Los *antitiroideos de síntesis* (ATS) grupo que incluye el *propiltiuracilo* (PTU) y el *metimazol /carbimazol*, inhiben la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas. Tienen también, un efecto inmunodepresor intratiroideo. El PTU además, inhibe la conversión periférica de T₄ a T₃, por lo que consigue un control más rápido del hipertiroidismo. Se pueden utilizar como tratamiento para lograr el estado eutiroideo previo a la cirugía o radioyodo; o bien como tratamiento único hasta conseguir su remisión (el 40-50% de los casos).

La dosis inicial de metimazol/carbimazol es de 30 mg/día (6 comprimidos), dividida en tres tomas, que se mantiene durante 4-6 semanas, reduciéndose a 20 mg/día si el paciente está asintomático. Posteriormente, se ajustará cada 4-6 semanas según el valor de la T₄ libre. La dosis de mantenimiento se sitúa entre 5-15 mg/día (1-3 comprimidos/día)⁵ que se prescribirá durante 12-24 meses, con control analítico cada 2 meses, con la cual se produce una remisión prolongada o indefinida de la tercera parte a la mitad de los casos¹.

Las probabilidades de remisión prolongada aumentan con la disminución del tamaño del bocio, la normalización de las pruebas de supresión tiroidea y de estimulación con TRH¹.

El PTU (no comercializado en España, se solicita al extranjero) se inicia con 300 mg/día, en 2-3 tomas, y la dosis de mantenimiento es de 100-150 mg al día. Sus indicaciones son el embarazo, la alergia al metimazol /carbimazol o situaciones en las que se precise un rápido control (cirugía por otro motivo, cardiopatía isquémica activa, psicopatía, etc.).

Efectos adversos:

Pueden presentarse causar exantema, fiebre, artralgias, diarrea, hepatotoxicidad y agranulocitosis. El más grave es la agranulocitosis (0,3%-0,5% de los tratamientos) y suele ocurrir en los tres primeros meses. Debe realizarse un hemograma completo antes del tratamiento para identificar a los enfermos que presentan leucopenia relacionada con la Enfermedad de Graves. Se observa leucopenia transitoria leve en un 10% adicional de pacientes, aunque no obliga a suspender el tratamiento, es de instauración brusca y no puede detectarse precozmente con recuentos seriados de leucocitos. Debe recomendarse al paciente que se ponga en contacto con un Servicio de Urgencias ante la aparición de fiebre, dolor de garganta u otro signo de infección.

Otras reacciones adversas; leves, como la erupción cutánea urticariforme y el prurito aparecen hasta en el 2 y 5% de los pacientes al inicio del tratamiento y son dosis- dependientes. Se tratarán con antihistamínicos o corticoides, sin suspender el antitiroideo; si la reacción es muy intensa y no responde al tratamiento, se cambiará de antihistamínicos, aunque puede existir una reacción cruzada. La hepatitis colostásica, la vasculitis y el síndrome *lupus-like* son complicaciones excepcionales, aunque graves, y remiten tras suspender los antitiroideos de síntesis (ATS)⁵.

Cirugía

La cirugía es el tratamiento de elección en caso de bocios grandes (II-III), en pacientes jóvenes, en el bocio nodular tóxico y durante el embarazo, en caso de rechazar el radioyodo. Para evitar el riesgo de crisis tirotóxica, disminuir la vascularización y aumentar la consistencia de la glándula, se prescribirá una semana antes de la intervención una solución saturada de yodo.

En las primeras horas del postoperatorio puede presentarse una hipocalcemia transitoria, debida a la rápida incorporación de calcio al hueso, y un descenso transitorio de la secreción de PTH.

La mortalidad quirúrgica es baja (0,2-0,5%), y si el cirujano es experto, en menos del 2-4% de los casos se produce alguna de las siguientes complicaciones: lesión del nervio recurrente, hematoma importante e hipoparatiroidismo definitivo. El hipotiroidismo se presenta en un 10-30% de los pacientes en el primer año, y un 1-2% adicional por año. Si el remanente de tejido tiroideo es amplio puede ocurrir una recidiva del hipertiroidismo (10%)⁵.

Yodo radiactivo

El yodo radiactivo, administrado por vía oral, destruye funcionalmente el tejido tiroideo de forma relativamente segura, efectiva y barata. Es útil en casi todos

los hipertiroidismos, pero suele indicarse, sobre todo en ancianos, en casos de alto riesgo quirúrgico o en recidivas del hipertiroidismo tras cirugía. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia y puede empeorar la oftalmopatía en el 15% de los pacientes, en especial si son fumadores.

La dosis terapéutica habitual de I^{131} , aproximadamente 160 μCi por gramo de tejido glandular calculado, suele producir hipotiroidismo. El empleo de dosis más bajas (80 $\mu\text{Ci/g}$), no reduce la frecuencia de un hipotiroidismo tardío sino que solamente aplaza su comienzo, y además, disminuye la probabilidad de aliviar la tirotoxicosis en un período corto de tiempo¹. Se debe realizar tratamiento previo con antitiroideos para evitar un empeoramiento transitorio del hipertiroidismo debido al aporte de yodo y a la tiroiditis por radiación. Los antitiroideos se deben suspender 7 días antes, pero se mantendrán los beta-bloqueadores.

El principal efecto adverso es el hipotiroidismo permanente que, a los 10 años puede afectar al 60% de los pacientes^{1,5}. Se debe desaconsejar la gestación hasta transcurridos 6-12 meses desde la administración del isótopo.

No existe ningún dato que sugiera un efecto carcinógeno o leucemógeno del yodo radiactivo administrado a los adultos, en las dosis habitualmente empleadas para el tratamiento del hipertiroidismo¹.

Tabla VI. Opciones terapéuticas en el hipertiroidismo	
Tipo de bocio y características clínicas	Tratamiento recomendable
I. Bocio difuso Menor de 50 años - Bocio pequeño - Bocio grande Mayor de 50 años	- Fármacos antitiroideos - Cirugía - Yodo radiactivo (^{131}I)
II. Bocio multinodular y nódulo tóxico - Ancianos	- Cirugía - Considerar ^{131}I
III. Hipertiroidismo recurrente - Tras cirugía - Tras yodo radiactivo	- Fármacos o ^{131}I - Fármacos o ^{131}I
IV. Circunstancias especiales - Infancia - Gestación - Enfermedad asociada grave	- Antitiroideos - Propiltiuracilo o cirugía - ^{131}I .

Tabla VI. Opciones terapéuticas en el hipertiroidismo. Tomado de Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro, 5ª ed. 2003: 1432

6.3 Tiroiditis

El término tiroiditis engloba un grupo heterogéneo de enfermedades, cuya característica común es la infiltración de la glándula por células inflamatorias y la destrucción de la arquitectura normal tiroidea⁵, pero con diversas etiologías, dos de las cuales son muy poco frecuentes: *la tiroiditis piógena y la tiroiditis fibrosante crónica (de Riedel)*.

La tiroiditis piógena suele ir precedida de una infección bacteriana⁵ (estafilococos, estreptococos y enterobacterias) en otra localización y se manifiesta por dolor en la región cervical anterior irradiado a la nuca y a los oídos y que aumenta con los movimientos cervicales, la deglución y la palpación. En la exploración se aprecia una zona eritematosa pretiroidea y un tiroides con un área de fluctuación, eritema y calor de la piel que recubre el tiroides, así como síntomas generales de infección con fiebre, escalofríos y adenopatías regionales. No suele ocasionar disfunción tiroidea. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos adaptado según el cultivo de una muestra obtenida por PAAF⁵ y el drenaje mediante incisión si se aprecia una zona de fluctuación intratiroidea.

La tiroiditis de Riedel es de etiología desconocida. Es un trastorno con fibrosis intensa del tiroides y de las estructuras adyacentes que causa una induración de los tejidos del cuello y se asocia a veces con fibrosis mediastínica y retroperitoneal. Se presenta como un bocio de crecimiento progresivo, simétrico o no, muy duro, inmóvil, que produce compresión y engloba las estructuras vecinas, lo que ocasiona disnea, disfagia y disfonía⁵. Los anticuerpos antitiroideos son negativos y en el 25% de los casos existe hipotiroidismo⁵. Es preciso diferenciar este trastorno de las neoplasias tiroideas. Las demás formas de tiroiditis, como tiroiditis subaguda, tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria y tiroiditis de Hashimoto, son más frecuentes. Estas formas se diferencian por su evolución clínica y porque se asocian, según las fases, con un estado eutiroideo, tirotóxico o hipotiroideo.

6.3.1 Tiroiditis subaguda de De Quervain

Este trastorno, conocido también como tiroiditis granulomatosa, de células gigantes o de De Quervain, probablemente sea una patología frecuente, pero su curso es agudo y autolimitado.

La etiología es probablemente vírica⁵, ya que se presenta en brotes, con pródromos de tipo vírico y tiene una distribución estacional (verano y otoño). Puede aparecer a cualquier edad, pero es excepcional en niños y tiene una mayor incidencia entre los 30 y los 60 años. Es más frecuente en mujeres, con una relación 3-6:1. Suele ocurrir sobre una glándula tiroidea previamente normal.

Los síntomas de tiroiditis suelen seguir a una infección respiratoria alta y comprende mialgias, febrícula, astenia pronunciada, malestar general y síntomas relacionados con la distensión de la cápsula tiroidea, especialmente dolor sobre el tiroides o referido a la mandíbula, oído u occipucio. A veces predomina el dolor referido. Estos síntomas pueden prolongarse durante algunas semanas antes de sospechar el diagnóstico. Menos a menudo el comienzo es agudo, con dolor intenso sobre el tiroides asociado a fiebre (37,5-39°C) y en la mitad de los casos,

existen moderados síntomas de hipertiroidismo (taquicardia, diaforesis y nerviosismo). La exploración física pone de manifiesto una extraordinaria sensibilidad y nodularidad del tiroides¹, que puede ser unilateral, aunque en general también afecta a las demás regiones glandulares. El dolor difuso, que es el criterio diagnóstico, puede llegar a impedir la palpación y se irradia típicamente a ambos pabellones auriculares. Algunos enfermos muestran otros signos típicos de la enfermedad sin ningún dolor.

Existen dos datos de laboratorio característicos: la elevación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG) superior a 50 y la disminución de la RAIU¹. Los valores de las demás pruebas dependen de la fase de la enfermedad en la que se obtienen.

Inicialmente (2-4 semanas) presentan una tirotoxicosis leve por el escape hormonal de la glándula. Los niveles séricos de T_3 y T_4 están elevados y la TSH es indetectable.

Posteriormente (4-8 semanas), conforme se vacía la glándula de hormona, el paciente pasa por una fase hipotiroidea. En una tercera fase se normaliza el patrón histológico y la función tiroidea. Por lo general, a los 6 meses la resolución es completa, en un 5-10% de los casos puede quedar un hipotiroidismo permanente. Salvo en este caso, los pacientes no requieren tratamiento ni seguimiento a largo plazo. No suelen ocurrir nuevos episodios⁵.

El diagnóstico de la fase tirotóxica es muy problemático en la variante indolora, ya que se sospecha en principio enfermedad de Graves o bocio nodular tóxico, y es posible que se instaure un tratamiento inadecuado para la tiroiditis subaguda. La demostración de RAIU reducida, generalmente diferencia la tiroiditis subaguda de las otras causas de hipertiroidismo. Los anticuerpos antitiroideos son negativos pero pueden ser discretamente positivos (< 400) en las primeras semanas⁵.

El patrón ecográfico, bastante característico, evidencia múltiples áreas hipoeoicas con zonas de refuerzo, aunque no siempre se observa este patrón. La gammagrafía no es necesaria pero puede precisarse, ocasionalmente, para el diagnóstico diferencial con otros procesos dolorosos tiroideos (hemorragias intraquísticas, carcinoma anaplásico, algunas formas de Hashimoto). La captación isotópica se halla suprimida por lo que no se obtiene imagen gammagráfica.

Este trastorno puede seguir una evolución insidiosa a lo largo de varios meses, pero termina remitiendo, con normalización de la función tiroidea. En los casos más leves, basta con la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis elevadas 3-4 g/día, en 4-6 tomas para el control sintomático. Sin embargo, en los pacientes graves se suele administrar glucocorticoides (40 a 60 mg/día de prednisona). Se puede emplear propranolol para controlar la tirotoxicosis asociada y no los antitiroideos, ya que no se produce un aumento de la síntesis hormonal, sino simplemente una liberación masiva a la circulación por destrucción del tejido tiroideo⁵. En la fase de hipotiroidismo, si la clínica lo justifica, se prescribirá L-tiroxina (50-75 g/día) durante 2-3 meses y se valorará de nuevo su retirada. El tratamiento se suspende cuando la RAIU y la T_4 sérica se normalizan; no se produce recidiva de los síntomas.

6.3.2 Tiroiditis linfocitaria subaguda o silente

Este término define un trastorno en el que se asocia un episodio de tirotoxicosis que remite espontáneamente con un cuadro histológico de tiroiditis crónica linfocitaria que difiere del de enfermedad de Hashimoto. Este síndrome se ha denominado de diversas formas, como *tiroiditis subaguda indolora*, *tiroiditis silente*, *hipertiroiditis*. Se diferencia de la tiroiditis de De Quervain en que los pacientes no presentan dolor tiroideo.

El tiroides es de mayor tamaño que en la tiroiditis de De Quervain, y con frecuencia existen antecedentes de bocio. Cualquier denominación que implique la existencia de hipertiroidismo es incorrecta, ya que la producción de hormona tiroidea es insignificante y, además, se reduce la RAIU¹. Este síndrome ocurre a cualquier edad y es más frecuente en las mujeres entre los 30 y 60 años. Las manifestaciones de tirotoxicosis suelen ser leves aunque también pueden ser graves. La palpación tiroidea muestra una glándula indolora, de consistencia dura, asimétrica y ligera, o moderadamente aumentada de tamaño. Los datos de laboratorio comprenden elevación de las concentraciones séricas de T₄ y T₃, en conformidad con la tirotoxicosis, y disminución de la RAIU. La VSG es normal o sólo aumenta ligeramente, rara vez por encima de los 50 mm/hora y los anticuerpos antitiroideos suelen ser positivos a títulos medios-elevados (>400).

La gammagrafía sólo se realizará cuando sea necesario un diagnóstico diferencial del hipotiroidismo por tiroiditis o bocio difuso tóxico, y debido a las distintas conductas terapéuticas que conllevan. La imagen en la tiroiditis evidencia una anulación o disminución global de la captación del isótopo frente a la hiper captación del bocio tóxico^{42,43}.

La etiología, la patogenia y la fisiopatología de este trastorno se desconocen. Los títulos de anticuerpos virales no muestran ningún patrón característico¹. Se sospecha que la tirotoxicosis obedece a la salida de la hormona fuera de la glándula, como en la tiroiditis subaguda. Los valores reducidos de la RAIU reflejan, a su vez, la supresión hormonal de la TSH y no a un aumento del yodo plasmático, ya que la excreción urinaria de yodo no está muy elevada. La abolición de la respuesta rápida de la RAIU a la estimulación exógena con TSH indica cierto grado de insuficiencia tiroidea.

La tirotoxicosis de la TC/TT suele desaparecer a los 2 o 5 meses, y la fase tirotóxica puede ir seguida de una fase de hipotiroidismo transitorio (4-16 semanas). Este último suele resolverse espontáneamente y puede ser el único componente identificado de la enfermedad, cuando la fase tirotóxica es de corta duración (1 a 5 semanas). La mayoría de los pacientes se recupera por completo; algunos pacientes sufren recidivas.

Una variante de TC/TT¹ que aparece después del embarazo recibe el nombre de *tiroiditis postparto*. Este síndrome se desarrolla de 2 a 6 meses tras el parto en el 5 a 6% de las mujeres por lo demás sanas, y en la cuarta parte de las diabéticas insulino dependientes aproximadamente, en las que presentan anticuerpos anti-TPO positivos antes de la gestación o en las que tienen antecedentes de tiroiditis en embarazos previos. Estas pacientes suelen tener un

bocio pequeño y una historia familiar de enfermedad tiroidea, y pueden tener depresión postparto.

Se considera, por consenso, como *tiroiditis postparto* toda disfunción tiroidea que ocurra durante los 9 meses que siguen a un alumbramiento. En los 2 ó 3 meses que siguen al parto, es probable que aparezcan síntomas transitorios de hipertiroidismo, como cansancio, palpitaciones, labilidad emocional e intolerancia al calor. Los hallazgos analíticos comprenden niveles elevados de T_4 y T_3 , supresión de la TSH, títulos altos de anticuerpos antitiroideos y disminución de la RAIU. En ocasiones, la fase tirotóxica se sigue de una fase de hipotiroidismo (a los 4 a 8 meses del parto), que se acompaña de un nivel bajo de T_4 , elevación de TSH y títulos altos de autoanticuerpos. Estas pacientes requieren tratamiento sintomático con levotiroxina hasta que se recupera el tiroides. Esta tiroiditis es autolimitada y el hipotiroidismo definitivo es menos probable que en la forma espontánea. Las mujeres que se recuperen pero presenten anticuerpos anti-TPO deberán ser controladas anualmente y ser advertidas del riesgo de nuevos episodios con cada embarazo^{44,106}.

Esta anomalía se debe diferenciar, en su fase tirotóxica, de la enfermedad de Graves; para ello es necesario comprobar la disminución de la RAIU y la ausencia de eliminación aumentada de yodo por la orina. Este último dato sirve para descartar un síndrome Jod- Basedow. Después de conocer estos datos, el trastorno se debe diferenciar de otras causas de tirotoxicosis con RAIU reducida, especialmente la tiroiditis subaguda. La ausencia de dolor y nodularidad del tiroides, así como la falta de elevación importante de la VSG, permiten descartar el último diagnóstico. Los pacientes con tejido tiroideo ectópico funcionante y tirotoxicosis facticia responden de forma típica a la estimulación exógena con TSH, con un aumento brusco de la RAIU. El diagnóstico definitivo de TC/ TT puede realizarse mediante la biopsia tiroidea.

El tiroides no muestra hiperfunción en esta enfermedad, por lo que no es necesario tomar las medidas habituales para el tratamiento del hipertiroidismo. En la fase de tirotoxicosis se tratará con bloqueadores beta (propanolol) y en ocasiones puede ser necesario prednisona (40 mg/día en pauta decreciente durante 3-4 semanas) para reducir la intensidad y el tiempo de duración de esta fase. Los fármacos antitiroideos no son útiles.

En presencia de clínica de hipotiroidismo, se instaurará tratamiento con L-tiroxina, pero a los 6 y 12 meses se reconsiderará la retirada del tratamiento pues el hipotiroidismo en el 75% de los casos suele ser transitorio y sólo en un 25-30% será definitivo. No obstante, todos los pacientes deberán ser controlados anualmente por el riesgo de presentar nuevos brotes o hipotiroidismo a largo plazo.

6.3.3 Tiroiditis crónica linfocitaria (de Hashimoto)

Esta enfermedad conocida también como *bocio linfadenóide*, descrita en 1912 por Hashimoto, es un proceso inflamatorio crónico del tiroides frecuente, en el que intervienen factores autoinmunitarios. Su incidencia es de alrededor 1,6-2,6 casos/1.000 habitantes/ año. Se observa más a menudo en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida con una relación mujer/varón de 5-7 / 1 y

suele asociarse a la presencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR5 y DR4 y representa la causa más común de bocio esporádico en los niños¹.

Su incidencia se incrementa a partir de los 45 años y el pico máximo se sitúa entre los 50 y 64 años⁴³. Entre los datos que indican la participación de factores autoinmunitarios se encuentra la infiltración linfocitaria de la glándula y la presencia de inmunoglobulinas o anticuerpos contra diferentes componentes del tejido tiroideo en concentración elevada en el suero.

De éstos, los más importantes desde el punto de vista clínico son los anticuerpos antitiroglobulina, que se detectan por aglutinación de hematíes teñidos y los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO o antimicrosomales) detectados mediante inmunofluorescencia, fijación del complemento o la técnica más sensible de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Estos anticuerpos probablemente son el reflejo, pero no son la causa, de la destrucción tiroidea detectada en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

La tiroiditis de Hashimoto también coexiste con cierta frecuencia con otras enfermedades de naturaleza autoinmunitaria no organoespecíficas, como la anemia perniciosa, el síndrome de Sjögren, la hepatitis crónica activa, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la insuficiencia suprarrenal, la diabetes mellitus y la propia enfermedad de Graves-Basedow. También forma parte del síndrome poliglandular autoinmune (diabetes tipo I, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, miastenia gravis, etc.) Estos trastornos también se presentan con frecuencia en los familiares de pacientes con enfermedad de Hashimoto.

Clínica: Alrededor de un 10% de los casos, presenta hipotiroidismo franco en el momento del diagnóstico y entre el 25-50% un patrón biológico de hipotiroidismo subclínico y, excepcionalmente, un síndrome hipertiroideo.

El bocio tiene un crecimiento lento y la palpación, como criterio diagnóstico mayor, es característica. El tiroides es de tamaño moderado (bocio I-II), en ocasiones asimétrico, no doloroso, de consistencia firme y superficie irregular (abollonado) pero sin delimitar nódulos claros.

El curso clínico hacia el hipotiroidismo definitivo se produce con una tasa anual que oscila del 3 al 25 %, y su prevalencia a los 10 años es superior al 60 %. Aunque el bocio afecta a toda la glándula, no siempre el aumento de tamaño es simétrico. En el caso más típico, la glándula adquiere una consistencia elástica, con bordes festoneados, conservándose el contorno general. El lóbulo piramidal puede ser prominente.

Al comienzo de la enfermedad el estado metabólico se conserva intacto, pero a medida que se reduce la reserva tiroidea se produce un aumento de la TSH en el suero. La RAIU aumenta en la fase inicial, lo que refleja la secreción de yodoproteínas fisiológicamente inactivas; sin embargo, la T₄ y la T₃ séricas se conservan normales y el paciente se encuentra eutiroideo. A medida que avanza la enfermedad sobreviene la insuficiencia tiroidea, inicialmente subclínica, debido a la sustitución progresiva del parénquima tiroideo por linfocitos o tejido fibroso. La tiroiditis autoinmunitaria, incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, puede ser

responsable de hasta el 90% de los casos de hipotiroidismo. Casi siempre se encuentran títulos elevados de anticuerpos anti-TPO.

Otros trastornos tiroideos presentan también títulos altos de estos anticuerpos, en especial el hipotiroidismo tiroprivo primario y la enfermedad de Graves-Basedow, pero con menor frecuencia.

Laboratorio: En la mayoría de las ocasiones la TSH se halla aumentada con cifras variables de T_4 libre. Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en el 60% de los casos y los microsomales en un 95% a títulos elevados (por lo general >1600), que pueden fluctuar de una determinación a otra. Las TSI pueden estar elevadas. La VSG y las gammaglobulinas suelen estar moderadamente aumentadas. No son necesarias más exploraciones complementarias⁴³.

La PAAF únicamente se deberá realizar ante un nódulo sospechoso por su tamaño o ante un crecimiento rápido del bocio. La ecografía puede evidenciar un bocio irregular, ecogénicamente heterogéneo, de aspecto multinodular pero sin definir bien los nódulos. La gammagrafía no es útil y la imagen puede ser similar a la de un bocio multinodular, una enfermedad de Graves o incluso evidenciar nódulos fríos que pueden generar confusión diagnóstica. Aunque los hallazgos mencionados suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico, se puede lograr la confirmación anatomopatológica mediante biopsia con aguja¹.

Tratamiento: Se prescribirá L- tiroxina si existe hipotiroidismo; en la mayoría de los casos será un tratamiento de por vida, ya que sólo el 20% de los pacientes hipotiroideos regresan al eutiroidismo^{43,48}.

Si el bocio es pequeño-moderado (grado I) y no existe disfunción hormonal, únicamente se realizarán controles cada 6 meses con TSH y eventualmente con anticuerpos. Los valores de TSH pueden oscilar (mejorar/empeorar) de un control a otro y paralelamente varían los títulos de anticuerpos anti_TPO. La decisión de tratar con T_4 requerirá la constatación en dos controles de cifras anormales de TSH (>10 U/ml).

Los pacientes sin hipotiroidismo pero con bocios grandes (II- III) o que provoquen síntomas de compresión, se tratarán también con L-tiroxina a dosis supresoras (200 g/día) para intentar reducir su tamaño. Si el bocio es muy grande o existe compresión interna puede estar indicada la cirugía

El linfoma primitivo de tiroides (0,1 %) y el carcinoma papilar son complicaciones poco frecuentes de la tiroiditis de muy larga evolución no tratada con tiroxina. Se ha descrito en alguna serie clínica un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias linfó y mieloproliferativas sistémicas.

Un nivel alto de TSH indica la administración de levotiroxina. En vista de la frecuencia con que termina por desarrollarse el hipotiroidismo, el tratamiento sustitutivo con levotiroxina probablemente está también indicado en pacientes con cifras mínimamente elevadas de TSH y anticuerpos positivos. En algunos pacientes este tratamiento se asocia a la regresión del bocio.

Las mujeres embarazadas con títulos elevados de anticuerpos presentan mayor riesgo de aborto, independientemente del estado de su tiroides.

Criterios diagnósticos. Los criterios incluyen la palpación de un bocio indicativo y anticuerpos anti-TPO a títulos elevados (> 1.400) y en caso de practicarse una PAAF con patrón compatible.

Algunos enfermos presentan hipertiroidismo asociado a una consistencia extraordinariamente dura del tiroides y títulos elevados de anticuerpos antitiroides circulantes, combinación que sugiere, probablemente de forma correcta, la combinación de enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto (Hashitoxicosis). Otras veces se produce un hipertiroidismo en un paciente con tiroiditis de Hashimoto, probablemente como consecuencia de la aparición de clones de linfocitos que producen anticuerpos estimuladores anti-receptor de TSH.

El hipertiroidismo asociado con la tiroiditis de Hashimoto se trata de forma convencional, aunque el tratamiento ablativo se utiliza con menos frecuencia, porque la tiroiditis crónica tiende a limitar la duración de la hiperfunción tiroidea y predispone al paciente al desarrollo de hipotiroidismo después del tratamiento quirúrgico o con yodo radioactivo.

A continuación, en la tabla VII, se expone las características clínicas de las tiroiditis.

	Subaguda granulomatosa (De Quervain)	Linfocítica subaguda (silente)	Linfocítica postparto	Crónica linfocítica (Hashimoto)
Frecuencia	Desconocida	Desconocida	Frecuente (4%) (35- 85 % si TPO +)	Frecuente
Clínica	Pródromos Víricos, fiebre Dolor local	Asintomática	Asintomática Hiper o hipo leves	Asintomática
Palpación tiroidea	Bocio difuso Doloroso	Bocio difuso Indoloro	Bocio difuso Indoloro	Bocio firme, irregular. (seudonodular)
Disfunción tiroidea	Hipertiroidismo Leve	Hiper o hipo Leves	Hiper o hipo leves	Hipo subclínico (50%) Hipo franco (10%)
Analítica general	VSG elevada Leucocitosis	Normal	Normal	Discreto VSG Gammaglobulinas
Anticuerpos Anti-TPO	Negativos (inicio títulos bajos < 400)	Positivos	Positivos	Muy positivos > 1600
Curso clínico	Recuperación Sin recidivas	Recuperación (75%)	Recuperación (75%) Recidiva en cada embarazo	Fluctuante
Riesgo Hipotiroidismo	$< 10\%$	25- 30 %		3 a 25 % por año Varones: mayor riesgo $> 60\%$ a 10 años.

Tabla VII. Tiroiditis más frecuentes: características clínicas. Tomado de Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro, 5ª ed. 2003: 1441.

6.4 Disfunción por amiodarona

Los pacientes en tratamiento crónico con amiodarona presentan con frecuencia alteraciones en el perfil hormonal sin disfunción tiroidea, pero en un 14-18 % de los casos ocurre una disfunción clínica (hiper o hipotiroidismo). Este antiarrítmico de amplio espectro y uso habitual contiene un 37% de yodo. EL aporte de un comprimido de amiodarona es de 7 mg de yodo orgánico, lo que un tratamiento de mantenimiento (200-600 mg/día) proporcionan al individuo 7-21 mg de yodo elemento, mientras que las necesidades son tan solo de 150-200 g (entre 50 y 100 veces menores).

Este elevado aporte de yodo influye en el metabolismo de las hormonas tiroideas de forma compleja; su secuencia es esquemáticamente la siguiente:

- a) en un primer momento y debido a ese alto contenido de yodo, se produce un aumento en la captación tiroidea de yodo, cuyo efecto máximo ocurre hacia las 4-6 semanas del tratamiento;
- b) este aporte crónico de yodo bloquea la producción de T_4 (efecto Wolf-Chaikoff), lo que comporta un aumento de la secreción hipofisaria de TSH, y hacia los 3 meses, la glándula tiroidea escapa de este efecto inhibitorio del yodo, normalizándose la producción de T_4 y la secreción de TSH. Pero también la amiodarona bloquea la enzima encargada de la desyodación de la T_4 y la generación de T_3 , con lo que ésta disminuye y aumentan las concentraciones de rT_3 sin actividad hormonal. Además, en un ensayo clínico, se ha constatado la aparición en el 50% de los pacientes tratados frente a ningún caso en el grupo de antiarrítmicos.

Patrón de alteraciones durante el tratamiento. En más del 50% de las personas tratadas crónicamente se mantiene el estado eutiroideo, pero, debido a los efectos comentados, se produce un patrón hormonal que consiste en cifras de TSH baja o indetectable, T_4 libre en el límite alto o algo elevada pero T_3 libre en el límite bajo o disminuida. La T_3 baja será la clave para diferenciar esta situación del hipertiroidismo causado por amiodarona, en la que la T_3 estará elevada.

6.4.1 Hipotiroidismo por amiodarona

En las áreas con elevada ingesta de yodo, la incidencia alcanza el 13%. Es frecuente en mujeres y ancianos.

El déficit se produce por la imposibilidad de la glándula tiroidea de escapar al efecto inhibitorio de yodo (Wolf-Chaikoff), probablemente debido a una patología subyacente en el tiroides. La existencia previa de anticuerpos anti- TPO positivos confiere un riesgo de 7,3 pero, si además se trata de una mujer, el RR pasa a ser de $13,5^{100}$.

El diagnóstico precisa de valores disminuidos, por debajo de la normalidad, de T_4 y T_3 , pues la elevación aislada de TSH no es suficiente, ya que es una alteración frecuente, sin trascendencia, en los 3-6 primeros meses de tratamiento con amiodarona.

Actitud terapéutica: si la amiodarona no puede retirarse, se pautará tratamiento con T₄ a dosis plena de forma progresiva. Si puede suspenderse, y los anticuerpos son negativos, la decisión de prescribir T₄ vendrá condicionada por la intensidad de la clínica, pues el hipotiroidismo se recupera espontáneamente.

6.4.2 Hipertiroidismo por amiodarona

Es más frecuente en áreas geográficas pobres en yodo, situaciones de muchas regiones del mundo, siendo su incidencia en estas zonas del 10-12 %, mientras que en las áreas con una ingesta elevada es del 1,7- 2 %¹⁰⁰.

Se distinguen dos tipos clínicos en función del mecanismo patogénico, con implicaciones terapéuticas.

Tipo 1: se produce un aumento de la síntesis hormonal inducida por el exceso de yodo. Suele ocurrir en pacientes con alteración tiroidea de base (bocio simple o nodular).

Tipo 2: la hiperfunción se produce por una tiroiditis destructiva, similar a una tiroiditis subaguda, con disrupción de los folículos y liberación de la hormona almacenada.

Diagnóstico: no suele existir clínica de hipertiroidismo, como consecuencia del efecto de bloqueo adrenérgico de la amiodarona, por lo que se basa en las determinaciones hormonales. Se requiere una TSH frenada con T₄ y T₃ altas (ambas hormonas). Distinguir entre los tipos I y II es complejo pero importante para el tratamiento; parece que una ECO-Doppler negativa sugiere un tipo II.

Actitud terapéutica: valorar la retirada de amiodarona, pero no tiene un efecto inmediato (8 semanas). El tipo 2 se trata con dosis elevadas de esteroides, y el tipo 1, con antitiroideos para frenar la síntesis hormonal. Puede ser necesaria la tiroidectomía.

Prevención de la disfunción. En pacientes candidatos a tratamiento crónico con amiodarona se debe palpar el tiroides y solicitar anticuerpos antiTPO. El bocio aumenta el riesgo de tirotoxicosis y los anticuerpos positivos el de hipotiroidismo.

Normalmente, en ninguno de los dos casos es obligatorio retirar la amiodarona y se debe estimar el riesgo-beneficio en cada paciente por parte de cardiólogos y endocrinólogos expertos^{32,70}.

6.5 Bocio endémico y esporádico

Se denomina *bocio simple* al aumento de tamaño de la glándula tiroidea no acompañado de alteraciones hormonales. El tamaño de la glándula se define según la clasificación de la OMS (1994), basada en la combinación de la palpación e inspección del área tiroidea.

Tabla VIII. Clasificación del bocio**OMS (1994)**

O: Tiroides no palpable e invisible (ausencia de bocio)

I: Tiroides palpable pero no visible con el cuello en posición normal

II: Tiroides visible con el cuello en posición normal

Tabla VIII. Clasificación del bocio. Tomado de Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro, 5ªed. 2003: 1424**6.5.1 Bocio endémico**

Es la patología tiroidea de mayor prevalencia mundial. Se define como *zona endémica* aquella en que un 10% o más de los niños entre 6 y 12 años presentan un bocio grado I o mayor según la clasificación de la OMS y la gravedad de la endemia se valora por la excreción urinaria de yodo ⁸⁵.

Afecta a un 7% de la población mundial, unos 300 millones de personas. La prevalencia es mayor en el sexo femenino y en la edad puberal, pero a partir de los 30 años se reduce, en especial en los varones.

El patrón mundial de distribución se extiende por todos los continentes y las zonas más afectadas son las montañosas (Alpes, Pirineos, Himalaya y Andes), aunque también hay zonas llanas con endemia bociógena (regiones de los lagos de Noruega, Canadá y África central). En Europa, la prevalencia de bocio es muy diversa y, así, junto a países como Suiza, Finlandia y Suecia que han conseguido la erradicación total, en otros persisten zonas de endemia grave como en Austria, Grecia, Portugal, Polonia Hungría, Alemania, Italia, Rumania, España y la ex Yugoslavia ⁸⁶.

En España hay una gran diversidad de situaciones. Al menos hace más de diez años había zonas de endemia bociosa en toda la vertiente norte de la península (Pirineos y Cordillera Cantábrica), en la Alpujarra, Ávila, Segovia, Albacete, Guadalajara, Serranía de Ronda e isla de La Palma. Las Hurdes, en Extremadura, es una de las zonas bociosas más notables del mundo ⁸⁷.

Recientes estudios han mostrado zonas endémicas en la región de Murcia y en la provincia de Teruel ⁸⁸ (Tabla IX).

Comunidad autónoma	Muestra de escolares	Prevalencia bocio (%)
Andalucía	1.970	24
Aragón	3.125	30
Asturias	6.876	21
Canarias	-----	11-22
Castilla-La Mancha	3.062	20
Castilla-León	5.843	34
Cataluña	5.073	21
Extremadura	-----	20-72,5
Galicia	1.593	3,6-64
Murcia	1.956	29
Navarra	7.934	13
País Vasco	4.336	21

Tabla IX. Prevalencia de bocio en escolares de diversas comunidades autónomas. Tomado de Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro, 5ª ed. 2003: 2445

La gravedad de la endemia viene definida por la excreción urinaria media de yodo (EUMI), distinguiéndose tres tipos de zonas:

- a) *endemia ligera*: la concentración de yodo urinario está entre 5,9 y 9,9 µg/dl, las tasas de bocio suelen ser del 10 al 20%,
- b) *endemia moderada*: concentración media entre 2 y 4,9 µg/dl; el riesgo de hipotiroidismo es elevado pero no el de cretinismo, y
- c) *endemia grave*: concentración media de yodo urinario < 2 µg/dl, la frecuencia del bocio supera al 30% y el cretinismo al 1%.

En las zonas sin endemia la EUMI es < 10 µg/dl⁸⁵.

Factores de riesgo

La existencia del bocio y de factores de riesgo relacionados con su aparición está documentada desde el siglo XVI.

La deficiencia crónica de yodo es la causa principal del bocio endémico; sin embargo, no es la única, pues en las zonas de endemia no todos los sujetos presentan bocio. Parece que deberían existir otros factores asociados, tales como la predisposición genética, la ingesta de sustancias naturales o químicas bociógenas *per se* y alteraciones inmunitarias (Tabla X).

Las necesidades diarias de yodo, según la OMS, son de 150-300 µg/día. Los requerimientos aumentan en la infancia, en la adolescencia, durante el embarazo, la lactancia y la menopausia. Las necesidades se cubren por la ingesta de vegetales, leche, alimentos marinos y, en menor grado, el agua potable⁷⁴.

<p>1. Yodo (nutriente)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de la ingesta - Aclaramiento renal aumentado - Exceso de aporte - Aumento de pérdidas fecales (semilla, soja) <p>2. Factores endógenos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genéticos - Aumento de necesidades: pubertad, gestación <p>3. Agentes bociógenos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alimentos: - Verduras del género Brassica: col, coliflor, berzas, rábanos, berros, etc. - Mandioca, maíz, batatas y boniatos - Raíces y semillas de nabo silvestre, colza - Habas de la Cassava, frijoles, mijo - Algas 	<p>4. Factores ambientales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de suelo - Contaminación del agua: bacterianos, orgánicos, inorgánicos - Fármacos y agentes químicos - Amiodarona - Litio <p>5. Contrastes radiológicos con yodo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antisépticos con yodo - Fármacos con yodo (jarabes, yoduro potásico, lugol, etc.) - Antitiroideos (tiouracilo) - Nitratos - Tiocianatos - Perclorato <p>6. Defectos congénitos de la hormonogénesis tiroidea</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla X. Factores etiológicos del bocio. Tomado de Tratado de Atención Primaria. Martín Zurro, 5ª ed. 2003: 1445

Patogenia del bocio

El déficit crónico de yodo ocasiona una producción subóptima de hormonas tiroideas provocando pequeños aumentos de la secreción de TSH, que, además de retornar a la normalidad los valores hormonales, ocasiona un crecimiento difuso (hiperplasia) del tiroides.

No existe clínica de hipotiroidismo debido a que el tiroides también sintetiza mayores cantidades de T_3 , con un átomo menos de yodo. Tras esta fase de hiperplasia se produce una hipertrofia de los folículos tiroideos con nodulación en un intento de incrementar la capacidad de almacenamiento de la glándula.

Riesgos del bocio endémico

El *bocio nodular* tiene una prevalencia superior en las áreas endémicas, el 2,5% frente al 1,5% de las no endémicas. En la población mayor de 65 años la frecuencia alcanza el 3,1 % frente a un 2,1%. Debido al tamaño de los bocios son más frecuentes los síntomas por compresión de estructuras vecinas⁷⁴.

El *hipotiroidismo* se presenta en el 1,4% de la población frente al 0,8% de las zonas no bociógenas; por el contrario, la tasa de hipertiroidismo no parece tener diferencias valorables.

El *carcinoma tiroideo folicular anaplásico* y, en especial, el infrecuente *sarcoma de tiroides* son más frecuentes en áreas de endemia bociógena y se diagnostican en un estadio más avanzado que en las no bociógenas.

Cretinismo endémico. El riesgo depende de la gravedad de la endemia, así en las zonas más graves puede alcanzar una prevalencia del 5-8%. Puede presentarse en dos formas clínicas: neurológica y mixedematosa. La *neurológica* cursa con retraso mental, sordomudez, síndrome piramidal en extremidades inferiores, ataxia extrapiramidal y estrabismo. Los pacientes están eutiroideos y no está indicado el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. En el tipo *mixedematoso* existe un hipotiroidismo grave, enanismo, mixedema cutáneo y retraso mental.

Gracias a los programas de detección precoz, es posible iniciar el tratamiento hormonal antes de los 20 días de vida, lo que disminuye el riesgo de lesión cerebral. En los niños en los que se administra hormona tiroidea presentan una evolución de talla y desarrollo psicomotor satisfactorio⁷⁴.

Profilaxis del bocio endémico

La profilaxis con yodo ha demostrado prevenir el bocio endémico y el cretinismo. En 1990, la OMS propuso como meta eliminar para el año 2000 en todos los países los trastornos por déficit de yodo, objetivo no conseguido ni en los países desarrollados⁵.

Suplementos de yodo:

Sal yodada. De eficacia ampliamente demostrada. Se utiliza el yodo en forma de yodato potásico. La proporción de yodo que debe existir por gramo de sal debe variar en función de la gravedad de la endemia.

Aceite yodado. Se utiliza cuando la prevalencia de cretinismo es igual o superior al 1% o la de bocio visible superior al 20%, en áreas geográficas en las que no se puede garantizar el consumo de sal yodada. Se puede administrar por vía oral o intramuscular. En el primer caso aconsejan dosis de 0,5-1 ml cada 1-2 años. Por vía intramuscular, 1 ml cada 2-5 años.

Agua yodada. Se puede yodar la red pública o los pequeños depósitos de agua particulares. Su principal inconveniente es el desigual consumo de agua que existe entre los individuos. También se han utilizado la yodación del pan y las pastillas de yodo.

Complicaciones del tratamiento profiláctico

Son poco frecuentes. Se han descrito cuatro tipos de complicaciones:

- a) reacciones por hipersensibilidad agudas o crónicas;
- b) yodismo (náuseas, vómitos y síncope);
- c) disfunción tiroidea, con un aumento de incidencia de hipertiroidismo; el hipertiroidismo inducido por yodo, (*Jod-Basedow*) suele ser transitorio, con recuperación total al corregir la causa. No presenta oftalmopatía ni anticuerpos antitiroideos a diferencia de la enfermedad de Graves-

Basedow. Puede precisar tratamiento con bloqueadores beta y en casos graves, fármacos antitiroideos.

- d) tiroiditis crónica linfocitaria; algunos autores opinan que en realidad podría tratarse de tiroiditis persistentes que se manifiestan tras el aporte de yodo.

6.5.2 Bocio simple esporádico

Es el *bocio difuso, no nodular*, detectado en zonas sin endemia bociógena. No ocasiona cambios en los valores hormonales ni alteraciones inmunológicas. Es menos prevalente que el bocio multinodular (1:10) y afecta con más frecuencia al sexo femenino (relación 9/1). Puede ser fisiológico en la pubertad y el embarazo⁸⁹.

En la mayoría de los casos no se puede determinar su etiología, aunque pueda existir algún factor de riesgo de los implicados en el bocio endémico o presentar alteraciones menores de la síntesis hormonal.

En la historia clínica se incidirá en el tiempo de evolución y si el crecimiento ha sido lento o rápido, en la presencia de bociógenos y los antecedentes familiares. En la exploración física se debe buscar dolor o signos inflamatorios locales, adenopatías cervicales. Se debe determinar la función tiroidea con la solicitud de TSH y FT4, títulos de anticuerpos antitiroideos y antimicrosomales, una bioquímica general, hemograma y VSG que nos ayudará en el diagnóstico diferencial de las tiroiditis. Si el bocio es muy grande puede ser de utilidad una radiografía simple para descartar desviación traqueal o prolongación mediastínica.

No precisa tratamiento, bastará con un control clínico anual con palpación tiroidea y medición del perímetro cervical (por encima del cartílago tiroideos). En caso de bocio de gran tamaño o si crea compresión puede indicarse tratamiento farmacológico con la administración de hormona tiroidea a dosis supresoras (150-200 µg/día) de la TSH y se mantendrá de 6 a 12 meses. La reducción del tamaño no es mayor del 50% del inicial. No suele haber recidivas excepto si persiste algún factor bociógeno.

En casos de un bocio de gran tamaño o intratorácico está indicada la tiroidectomía subtotal^{5,74}.

6.6 Enfermedad nodular tiroidea

6.6.1 Bocio nodular

Define cualquier masa detectada por palpación que produce asimetría de la glándula tiroidea. Puede tratarse de un único nódulo, *nódulo solitario*, o de varios, *bocio multinodular*.

La incidencia de nódulos en los diferentes países varía entre 3-4% y puede aumentar hasta un 9% con la edad. Los dos estudios poblacionales más notables han sido los de Whickman (Escocia) en el que la prevalencia de bocio nodular fue del 0,8% (varones) y del 5,3% (mujeres), y el de Framingham (población entre 30 y 59 años) que constató una frecuencia del 1,5% en varones y del 6,4% en el

sexo femenino. En este estudio el riesgo de desarrollar nódulos tiroideos durante la vida es del 5-10%, y tras un seguimiento de 15 años, se apreció además una incidencia anual de bocio nodular del 0,1%^{5,26,90}.

La frecuencia aumenta en individuos que viven en zonas con déficit de yodo, han recibido radiación terapéutica en la cabeza y cuello, o han estado sometidos a una irradiación accidental (Chernobil) o ambiental (zonas volcánicas)⁹¹

Mediante ecografía, la frecuencia en nuestras poblaciones europeas de nódulos tiroideos se sitúa entre el 20 y el 34,7%, y en las series de casos con un nódulo único, detectado por palpación, se encuentran otros nódulos en un 47-50%, la mayoría de menos de 2 cm. En series necrópsicas en pacientes no procedentes de áreas endémicas, la prevalencia alcanza el 49,5-57%⁹.

El bocio nodular predomina en el sexo femenino (relación 4/1), es más frecuente en mayores de 50 años y después de los 80 años puede afectar al 65 % de los varones y al 80% de las mujeres.

Los nódulos postirradiación suelen ser múltiples y aparecen en el 38,4% de las personas que han recibido irradiación del cuello o cabeza, comienza a detectarse a los 3 años de la misma y el pico máximo se alcanza a los 15-30 años y el riesgo persiste más de 35 años⁵. La importancia de los nódulos radica en que pueden albergar una neoplasia tiroidea en un 10 al 20 % de los casos, salvo si existe el antecedente de irradiación, que aumenta la incidencia hasta el 20-30%.

Valoración del bocio nodular

Historia clínica: debe recoger el lugar de nacimiento, existencia de bocio en la zona o antecedentes familiares, irradiación de cabeza y cuello, el momento de aparición del bocio/nódulo, presencia de síntomas locales, evolución en su tamaño, los síntomas clínicos de disfunción (hiper o hipotiroidismo) y de compresión local (disfagia, disnea o estridor, disfonía).

Palpación tiroidea: es el punto fundamental en el diagnóstico del bocio nodular y es la exploración recomendada para el cribado del cáncer de tiroides. La sensibilidad de la palpación tiroidea en la población asintomática adulta es baja (15%) pero la especificidad es del 100% comparado con la ecografía⁹.

En la exploración se deben obtener las características del bocio y sus nódulos: tamaño, consistencia, dolor, fijación a la piel o a estructuras profundas, adenopatías y posición de la tráquea. Observar la existencia de signos de disfunción tiroidea y de compresión local o mediastínica.

6.6.2 Nódulo único tiroideo

Se considera un *nódulo solitario o único* cuando la palpación minuciosa no pone de manifiesto la existencia de otros nódulos tiroideos.

Su trascendencia clínica reside en la posible existencia de un cáncer; sin embargo, el 95% de los nódulos son benignos y únicamente el 5% son malignos^{52,62,91}.

Etiología

El diagnóstico diferencial de los nódulos tiroideos incluye un amplio espectro de procesos que se detallan en la Tabla XI. Dentro de los nódulos tiroideos destacan las siguientes entidades:

Tabla XI. Diagnóstico diferencial del nódulo “aparentemente” tiroideo	
Tumores benignos del tiroides Adenoma folicular Coloide (macrofolicular) Embrionario Fetal (microfolicular) Variante de células de Hürthle Adenoma papilar (?) Teratoma Lipoma Hemangioma tirogloso	Otras anomalías del tiroides Tiroiditis Quiste tiroideo Hemiagenesia t Infecciones Enfermedad infiltrativa
Tumores malignos del tiroides paratiroideo Primarios Carcinoma papilar Carcinoma folicular Carcinoma anaplásico o indiferenciado Carcinoma medular Linfoma Sarcoma Metastáticos	Lesiones no tiroideas Linfadenopatías Aneurisma Quiste del conducto Tumor o quiste Laringocele Higroma quístico Divertículo esofágico

Tabla XI. Diagnóstico diferencial del nódulo “aparentemente” tiroideo Tomado de Formación Médica Continuada (FMC) 1997; 4: 348

Quistes tiroideos

Pueden ser puros o mixtos. La diferenciación requiere la realización de una ecografía. Los primeros se definen por la ausencia de ecogenicidad dentro del quiste y por la presencia de una pared fina, regular y lisa. Mientras que los quistes puros se consideran benignos, los mixtos, sobre todo si recidivan y son mayores de 3 cm, tienen un riesgo mayor de degeneración maligna.

Bocio coloide

Está compuesto mayoritariamente de coloide y de células foliculares aisladas sin atipias o con atipia moderada. Esta entidad, así como la tiroiditis, es identificada como benigna en la PAAF.

Adenomas

Los adenomas tiroideos se clasifican en dos tipos: papilar y folicular. Los adenomas foliculares son difíciles de diferenciar de los carcinomas, y la única manera es evidenciando infiltración de la cápsula y/o invasión vascular mediante el estudio de la pieza quirúrgica. Entre ellos destaca el adenoma macrofolicular o coloide, el microfolicular o fetal, el embrionario y la variante de células de Hürthle.

Respecto a los adenomas papilares, algunos autores³⁶ ponen en duda su existencia, se cree que siempre presentan una potencialidad maligna¹⁰².

Carcinomas

Aproximadamente un 5% de los nódulos tiroideos son carcinomas. Se clasifican en dos variedades en función de que la lesión se origine en el epitelio folicular del tiroides o en las células parafoliculares o de tipo C. En el próximo apartado se describe con más detalle esta patología tiroidea.

Linfoma de tiroides

Aparece en mujeres de mediana edad y está descrita su asociación a la tiroiditis de Hashimoto. Su aparición es excepcional. Igualmente es infrecuente la aparición de metástasis y sarcomas en el tiroides.

Evaluación diagnóstica

Historia clínica: una detallada historia clínica ayuda a identificar a los pacientes cuyos nódulos tienen más posibilidades de albergar un cáncer de tiroides. Es conveniente, realizar un interrogatorio encaminado a detectar factores de riesgo asociados a malignidad (Tabla XII).

Tabla XII. Características de sospecha de malignidad del nódulo tiroideo	
Característica	Descripción
Edad	<30 o >60 años
Sexo	Varón
Historia familiar	Cáncer medular de tiroides/ MEN
II Historia clínica	Radiación de cabeza y cuello
Características del nódulo	
Crecimiento	Rápido
Consistencia	Dura
Síntomas compresivos	Disfagia, disfonía, disnea
Desplazamiento	Fijación a estructuras
adyacentes Tamaño	> 4 cm
Extensión extratiroidea	Adenopatías cervicales

Tabla XII. Características de sospecha de malignidad del nódulo tiroideo.
Tomado de FMC, 1997; 4: 349

Si por los datos de la anamnesis o la exploración existe una alta sospecha de malignidad, independientemente del estudio citológico, estaría indicada la intervención quirúrgica^{36,102}.

Entre los aspectos de la Historia Clínica que deben ser considerados en la valoración de un nódulo tiroideo se incluyen los siguientes:

a) Antecedente de irradiación de cabeza y cuello

Los pacientes expuestos a radiación durante la infancia tienen más posibilidades de presentar un nódulo tiroideo y cáncer de tiroides que la población normal. Con dosis de 200 a 500 cGy el cáncer de tiroides aumenta su incidencia en 0,5% por año¹⁰³. Este riesgo se incrementa linealmente cuando existe exposición de 6,5 a 2000 rads. Dosis superiores a 2000 rads no aumentan el riesgo, porque se produce una destrucción del tejido tiroideo⁹⁸. Tampoco incrementa el riesgo de carcinoma el tratamiento con I¹³¹ a las dosis terapéuticas

b) Edad y sexo

Los nódulos tiroideos en niños y adolescentes presentan mayor riesgo de malignidad. Un nódulo tiroideo en un paciente menor de 14 años tiene un 50 % de posibilidades de ser maligno⁹⁸. Aunque la prevalencia de nódulos tiroideos es cuatro veces mayor en mujeres que en varones, la probabilidad de hallar cáncer en varones con nodularidad tiroidea es tres o cuatro veces superior que en mujeres¹⁰³.

c) Historia familiar

Una historia familiar de cáncer medular de tiroides o de MEN II debe sugerir la posibilidad de un carcinoma de estirpe parafolicular.

Exploración física:

El abordaje de los nódulos tiroideos debe ser clínico. Existen nódulos que no son detectables mediante exploración física, y por ello, dado que un paciente al que se detecta un nódulo puede tener adicionalmente nódulos “subclínicos”, nuestra actuación se basará tan sólo en los nódulos detectables a la palpación.

El nódulo no palpable en un sujeto con exploración cervical normal carece de significación clínica demostrada^{36,121}.

Por tal razón no está justificado el cribado ecográfico de nódulos tiroideos subclínicos, a no ser que se acompañen de síntomas o datos en la exploración (por ejemplo, una adenopatía cervical) que obligue a iniciar el estudio.

- a) Características del nódulo:** El crecimiento de un nódulo, sobre todo en un paciente que está recibiendo tratamiento supresor con hormona tiroidea, es altamente indicativo de malignidad¹¹³. La presencia de adenopatías ipsolaterales cervicales constituye una señal de alarma por la alta sospecha de malignidad. El tamaño del nódulo es un factor igualmente

importante y a tener en cuenta, ya que un tamaño superior a 4 cm es suficiente para indicar la intervención quirúrgica³⁶.

- b) Multinodularidad:** Existe polémica sobre si la multinodularidad confiere o no benignidad al nódulo tiroideo. No parece que tenga el mismo significado el nódulo único en el que se descubre, tras la ecografía, multinodularidad “subclínica” que la multinodularidad detectada mediante exploración.

Pruebas de laboratorio

En la mayoría de los casos, los nódulos tiroideos se acompañan de normofunción y muy ocasionalmente de hipo o hipertiroidismo¹¹⁹. Se solicitará rutinariamente determinación de TSH y T₄ libre.

Si la TSH está suprimida por uno o más nódulos autónomos, está indicada realizar una gammagrafía con radionúclidos para determinar si es un nódulo “caliente”, ya que las lesiones con hipercaptación casi nunca son malignas y la PAAF no es necesaria.

La determinación de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina no es aconsejable, en el contexto de la diferenciación entre benignos y malignos. Los niveles de anticuerpos pueden estar elevados en la tiroiditis, enfermedad de Graves-Basedow, en el bocio no tóxico, en el adenoma tiroideo, pero también en los carcinomas papilar y folicular.

La tiroglobulina tampoco figura en la batería de pruebas sistemáticas, se puede utilizar en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, ya que su elevación puede indicar recidiva.

La calcitonina es un excelente marcador de cáncer medular de tiroides, sólo se solicitará ante la sospecha de esta neoplasia³⁶.

Pruebas diagnósticas complementarias

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

La PAAF constituye el primer escalón en el estudio del nódulo solitario o dominante, sin hiperfunción tiroidea. Es una exploración sencilla, inocua, barata y con alta sensibilidad y especificidad.

Se coloca al paciente en posición supina con el cuello extendido, realizándose la PAAF con aguja fina de 22 mm. Se practica de forma ambulatoria y sin necesidad de anestesia local.

Como único dato, es el más fiable para diferenciar entre benignidad y malignidad en un nódulo tiroideo, tiene sus limitaciones y siempre hay que valorar sus resultados en cada paciente y otorgar el suficiente peso a la historia clínica. La fiabilidad de la citología es alta. El porcentaje de falsos positivos es inferior al 2% y el de falsos negativos es del 5%. Según diferentes series, se estima que la sensibilidad es superior al 80%, y la especificidad es mayor del 90%^{36, 58}.

La limitación fundamental de la PAAF es la dificultad para diferenciar entre un adenoma folicular y un carcinoma folicular. La seguridad diagnóstica depende del técnico que realiza la PAAF, del patólogo y del tipo de tumor.

Se considera que se deben realizar un mínimo de 10 procedimientos por patólogo y por semana para obtener buenos resultados. La técnica de obtención del aspirado es importante, se recomienda realizar de 2 a 4 succiones con jeringa y, si es posible, de varios sitios del mismo nódulo.

No están suficientemente consensuados los criterios de calidad de la muestra; muchos autores aconsejan que existan al menos de 5 a 6 grupos de células por preparación para calificar la muestra como aceptable. Para otros, los grupos de células que se requieren serían entre 6 y 10¹⁰².

Las complicaciones de la prueba, como el hematoma o la infección local, son muy raras y otras, como lesiones en la tráquea, en el nervio recurrente laríngeo o vasos sanguíneos, son excepcionales.

En diversos estudios a gran escala, las biopsias han proporcionado los siguientes resultados^{60,150}:

1. Benigna (70%): el coloide es abundante y existe escasa /moderada celularidad epitelial normal.
2. Malignas o posiblemente malignas (10%): escaso coloide, hiper celularidad, atipias celulares y otros rasgos de malignidad.
3. No diagnósticas (25%) por mala técnica o material insuficiente. La repetición de la punción consigue un espécimen adecuado en un 30-50% de los casos. Algunos autores recomiendan que aquellos nódulos en los cuales se obtiene repetidamente material insuficiente sean sometidos a cirugía. En los casos seleccionados para tiroidectomía, la presencia de malignidad es baja, oscilando entre un 8 y el 19%. Un estudio encontró que cuando en pacientes varones la muestra era insuficiente, la probabilidad de malignidad era mayor que en mujeres (el 29 y el 4%, respectivamente)³⁶.

El uso de criterios clínicos (adenopatías, dureza, adherencia, etc.) y posiblemente los hallazgos de la gammagrafía ayudarán a seleccionar a los pacientes tributarios de cirugía. La PAAF se repetirá:

- a) Cuando la primera no sea diagnóstica.
- b) En los casos que siendo benigna, la clínica sustente la sospecha de malignidad.

Si el resultado es claramente benigno y el material abundante, no es necesario repetirla. Un seguimiento durante 10 años de una serie de PAAF benignas, sólo detectó un caso de carcinoma papilar⁹. Así pues, la PAAF sólo se repetirá cuando se detecte un crecimiento rápido del nódulo o con síntomas sospechosos.

Ecografía

Carece de poder discriminatorio para malignidad y la mayoría de los nódulos son sólidos o mixtos. Las lesiones quísticas puras (siempre benignas) son muy poco frecuentes ⁷⁴.

Es útil en el seguimiento de los nódulos citológicamente benignos, nódulos que crecen rápidamente, diferenciando una lesión sólida de una hemorragia.

Por último, es destacable su utilización en caso de dudas diagnósticas en la procedencia de una masa en el cuello, ya que la ecografía puede confirmar si se trata de tejido tiroideo o no. Y para dirigir la PAAF en casos de difícil palpación o cuando se deba repetir por no haber sido diagnóstica ⁵.

Gammagrafía

No debería realizarse como rutina diagnóstica, pues la mayoría (80-85%) de los nódulos solitarios tanto benignos como malignos son “fríos”. Sin embargo, la aportación de la gammagrafía radica en que un nódulo hipercaptador muy raramente es maligno. El hallazgo de TSH suprimida o en el límite bajo de la normalidad, confirma que el nódulo es autónomo. La evidencia de éste no hace necesaria la citología. A medida que estos nódulos crecen tiene más posibilidad de desarrollarse funcionalmente y causar tirotoxicosis. Este hecho raramente sucede cuando el tamaño del nódulo es inferior a 3 cm.

La gammagrafía está indicada en los casos en que la PAAF revela un patrón folicular, pues, por citología, distinguir entre adenoma y carcinoma folicular es imposible; por el contrario, en la gammagrafía, el carcinoma resulta frío y el adenoma captante ⁷⁴.

Radiografía simple

En relación a la radiografía simple, se destaca que en algunos casos puede detectar calcificaciones que si presentan un patrón espiculado pueden corresponder a cuerpos de psamoma, altamente indicativos de cáncer papilar, este dato no justifica la radiografía de rutina. También permite detectar extensión tiroidea intratorácica.

Tratamiento

Los pacientes con adenoma tóxico se tratarán con ablación con yodo radioactivo. Debido a que la función del tiroides normal está suprimida, el I^{131} se concentra en el nódulo hiperfuncionante con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente grandes de yodo radioactivo (370-1110 MBq (10- 29mCi) de I^{131} corrigen la tirotoxicosis en el 75 % de los pacientes en aproximadamente 3 meses. En menos del 10% de los pacientes aparece hipotiroidismo en los siguientes 5 años. La resección quirúrgica suele limitarse a la enucleación del adenoma o a una lobulectomía, preservando la función tiroidea y reduciendo al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y

betabloqueantes puede normalizar la función tiroidea, pero no es un tratamiento a largo plazo ¹⁵⁰.

Si el diagnóstico de la PAAF es de malignidad se plantea cirugía. Las lesiones quísticas puras son raras y pueden desaparecer tras la PAAF y vaciado de su contenido pero si son grandes (> 4 cm) está indicada la cirugía. En los demás casos se optará por el seguimiento clínico ⁵.

El tratamiento de las lesiones benignas es muy variable. Muchos expertos defienden la supresión de la TSH, mientras que otros controlan el tamaño del nódulo sin supresión. Con cualquiera de los enfoques, el tamaño del nódulo debe controlarse, ya sea por palpación o por ecografía. Si un nódulo aumenta de tamaño está indicado repetir la biopsia por PAAF, y la mayoría de los expertos recomiendan realizar una segunda biopsia a los 2- 5 años para confirmar el estado benigno del nódulo.

La evaluación de un nódulo solitario provoca mucho estrés a la mayoría de los pacientes. Por consiguiente, resulta constructivo revisar el enfoque diagnóstico y tranquilizar a los pacientes cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe ofrecerse una explicación acerca del pronóstico generalmente favorable y de las distintas opciones de tratamiento disponibles ¹⁵⁰.

6.6.3 Bocio multinodular

Un tiroides multinodular con todos los nódulos de tamaño y morfología semejante es sugestivo de bocio por déficit de yodo. Es más frecuente en mujeres y en la mayor parte de los casos son asintomáticos y no requieren exploraciones ni tratamiento.

La incidencia de carcinoma es baja; en series hospitalarias se sitúa entre el 1-3%, pero en la población general es inferior al 1% ⁵², por tanto sólo se sospechará cuando entre los nódulos exista uno dominante, en cuyo caso la conducta será tratarlo como a un nódulo solitario.

Exploración

Se debe prestar atención a la existencia de algún *nódulo dominante* definido por tamaño > 3 cm, o bien, y aunque no sea el de mayor tamaño, haya experimentado un crecimiento rápido, sea doloroso, más duro que los restantes o esté adherido a planos profundos.

Además es necesario fijar la atención en posibles signos de disfunción tiroidea y en signos de compresión. Estos signos no son sospechosos *per se* de malignidad del bocio multinodular.

En los casos de bocios grandes intratorácicos se observa una circulación colateral en el cuello y la zona del “collarete”. En bocios de menor tamaño se puede provocar la ingurgitación yugular mediante la maniobra de Maraño ⁵.

Pruebas complementarias

Se deberán determinar los niveles de TSH para valorar la existencia de disfunción tiroidea. El bocio multinodular tóxico (*enfermedad de Plummer*) es la segunda causa de hipertiroidismo y la primera en las zonas bociógenas. Es además, el origen más frecuente de *hipertiroidismo subclínico endógeno*, causante de hasta un 28% de los casos de fibrilación auricular en el anciano ⁷⁴.

La PAAF se practicará cuando exista un nódulo dominante. La medida de las captaciones de I^{131} por el tiroides puede ser útil para plantear su tratamiento definitivo con I^{131} .

La ecografía es de interés para el seguimiento de los bocios, en caso de prolongación intratorácica se practicará una TAC.

Tratamiento

En la mayoría de los casos se hará un seguimiento clínico y funcional cada año. Es importante evitar la amiodarona para no desencadenar un hipertiroidismo. En caso de *hipertiroidismo* clínico se iniciará el tratamiento con antitiroideos de síntesis, cuyo uso será temporal hasta controlar el cuadro.

El tratamiento definitivo puede ser quirúrgico o con radioyodo. En casos de *bocios multinodulares* de tamaño medio con hipertiroidismo o con captaciones de I^{131} aumentadas, el tratamiento de elección es el radioyodo. El I^{131} reduce el tamaño del bocio y controla el hipertiroidismo.

El tratamiento quirúrgico se preferirá en grandes bocios, síntomas intensos de compresión local, cuando presenten una PAAF maligna sospechosa, o si el paciente rechaza el radioyodo.

TABLA XIII. Abordaje quirúrgico del nódulo tiroideo, según el resultado de la punción-aspiración con aguja fina

Resultado de la PAAF	Necesidad de biopsia intraoperatoria	Extensión de la cirugía
Benigno	No	Lobectomía más istmectomía
Carcinoma papilar		
Lesión maligna de menos de 1,5 cm	No	Lobectomía más istmectomía
Lesión maligna mayor de 1,5 cm	No	Tiroidectomía total o casi total
No satisfactoria o sospechosa	Sí	Si hay hallazgos de cáncer realizar tiroidectomía total o casi total, salvo si tiene menos de 1,5 cm que se realiza lobectomía más istmectomía.
Neoplasia folicular		
Adenoma folicular (incluida variedad de células de Hürthle)	No	Lobectomía más istmectomía o tiroidectomía total o casi total dependiendo de las preferencias del paciente una vez informado*
PAAF: punción-aspiración con aguja fina *Al paciente se le informaría de que existen un 15% de posibilidades de que el resultado de la biopsia de la pieza quirúrgica de como resultado malignidad. En este supuesto si optase por lobectomía más istmectomía estaría indicada una segunda cirugía.		

Tabla XIII. Abordaje quirúrgico del nódulo tiroideo según resultado de la PAAF. Tomado de Formación Médica Continuada 1997; 4: 356

6.7. Carcinoma tiroideo

El *carcinoma tiroideo* es una neoplasia poco frecuente; en Estados Unidos constituye el 0,004% de todos los tumores malignos, pero representa el 90% de los tumores endocrinos malignos ⁷⁴.

Existen distintos tipos histopatológicos, según procedan de células foliculares o células C. El cáncer diferenciado de tiroides constituye el 90% de las neoplasias tiroideas, e incluye los subtipos papilar (más común), folicular y oncocitoma. Le siguen en frecuencia el medular y el anaplásico.

El cáncer de tiroides es aproximadamente 2,5 veces más común en mujeres que en hombres. La edad más frecuente de presentación ronda los 50-65 años¹²⁰. Tras el cáncer de testículo constituye el tumor menos frecuente en hombres; sin embargo, en mujeres ocupa la undécima posición. Presenta una baja letalidad y una alta supervivencia, siendo el tumor con mayor supervivencia en mujeres (86% a los 5 años) y el segundo en hombres (82%) ¹³⁵

La incidencia con relación al nódulo solitario es muy variable en las distintas series publicadas. Mazzaferri ¹²¹ recoge una incidencia del 10-11% en series hospitalarias de pacientes con nódulos fríos tratados con cirugía. En la actualidad se acepta que en series no seleccionadas sólo el 5% de los nódulos solitarios correspondería a un carcinoma tiroideo.

En la tabla XIV se muestra la incidencia de cáncer de tiroides en los países de la Unión Europea, estimada por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) para 1998.

PAIS	HOMBRES			MUJERES		
	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada
Alemania...	939	2,35	2,20	2.388	5,68	4,57
Austria	131	3,34	3,22	294	7,07	6,12
Bélgica	80	1,60	1,53	217	4,16	3,59
Dinamarca.	42	1,60	1,52	98	3,65	3,15
España	411	2,13	2,12	1.183	5,87	5,42
Finlandia ...	79	3,14	3,02	268	10,15	9,21
Francia	1.055	3,72	3,80	2.260	7,52	7,41
Grecia	71	1,37	1,30	203	3,81	3,40
Irlanda	9	0,49	0,56	29	1,55	1,59
Itali	990	3,54	3,26	3.194	10,78	9,44
Luxemburgo	2	0,95	0,80	14	6,46	5,58
Países Bajos	89	1,15	1,12	250	3,15	2,78
Portugal	78	1,60	1,06	375	7,15	6,61
Reino Unido	280	0,96	0,91	1.000	3,32	3,03
Suecia	85	1,94	1,72	197	4,40	3,81
U. Europea...	4.341	2,47	2,27	11.970	6,24	5,58

Tabla XIV. Incidencia estimada de cáncer de tiroides en los países de la Unión Europea en 1998. Número de casos anuales, tasa cruda y tasa ajustada utilizando la población estándar europea. Las tasas se presentan por 100.000 personas-año.

En la Unión Europea se diagnostican más de 16.000 nuevos casos al año, con una incidencia cruda de 2 y 6 casos por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente.

En España existen más de 1.500 nuevos casos anuales, con 2 casos por 100.00 hombres y casi 6 casos por 100.000 mujeres. Las tasas ajustadas tanto en hombres como en mujeres se sitúan por debajo de la media europea.

La Tabla XV muestra los datos de incidencia de cáncer de tiroides recogidos en los registros españoles publicados por la IARC. La cobertura de estos registros supone aproximadamente el 19% de la población española.

	TASAS AJUSTADAS	
	Hombres	Mujeres
Albacete 1993-1997	1,47	4,84
Asturias 1992-1995	2,25	5,83
Canarias 1993-1995	1,65	7,05
Cuenca 1993-1997	1,66	4,86
Gerona 1994-1997	2,46	5,20
Granada 1993-1997	1,11	7,25
Murcia 1993-1996	1,74	6,11
Navarra 1993-1997	3,10	9,36
Tarragona 1993-1997	1,28	5,73
Zaragoza 1991-1995	1,02	3,83

Tabla XV. Tasas de incidencia de cáncer de tiroides ajustadas con la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles (1991-1997).

Tomado del Boletín Epidemiológico 2004; Vol. 12: 162

Para ambos sexos, la mayor tasa de incidencia se ha encontrado en Navarra, mientras que la menor incidencia aparece en Zaragoza.

En la Tabla XVI se muestra la mortalidad por cáncer de tiroides en los países de la Unión Europea en 1988. En ese año murieron en Europa 1.100 hombres y 2.145 mujeres por esta causa. España presenta unas tasas de mortalidad menores, siendo Austria el país con una mortalidad mayor, mientras que teniendo en cuenta ambos sexos, Grecia presenta la tasa de mortalidad más baja.

El cáncer de tiroides es un tumor con una baja pero creciente incidencia. España ocupa una posición intermedia entre los países europeos, presentando una incidencia y una mortalidad algo menor a la media europea en ambos sexos¹³⁵.

La incidencia es mayor en torno a los 50-65 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres.

En la última década, la mortalidad en varones se ha visto incrementada, mientras que en las mujeres ha ocurrido lo contrario.

PAÍS	HOMBRES			MUJERES		
	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada	Casos	Tasa cruda	Tasa ajustada
Alemania	303	0,76	0,70	646	1,54	0,87
Austria	41	1,05	1,00	84	2,02	1,20
Bélgica	31	0,62	0,56	46	0,88	0,54
Dinamarca	15	0,57	0,52	30	1,12	0,69
España	104	0,54	0,46	184	0,91	0,58
Finlandia	19	0,76	0,74	37	1,40	0,83
Francia	155	0,55	0,50	291	0,97	0,61
Grecia	23	0,44	0,35	37	0,69	0,46
Irlanda	4	0,22	0,25	12	0,64	0,58
Italia	220	0,79	0,64	390	1,32	0,78
Luxemburgo .	1	0,48	0,42	3	1,38	0,93
Países Bajos	19	0,24	0,25	62	0,78	0,55
Portugal	20	0,41	0,36	59	1,12	0,78
Reino Unido .	115	0,39	0,36	221	0,73	0,46
Suecia	30	0,69	0,54	43	0,96	0,51
U. Europea ...	1.100	0,60	0,53	2.145	1,12	0,68

Tabla XVI. Mortalidad por cáncer de tiroides en los países de la Unión Europea en 1998. Número de casos anuales, tasa cruda y tasa ajustada utilizando la población estándar europea. Las tasas se presentan por 100.000 personas-año. Fuente: Ferlay, 1999¹²⁰.

La mortalidad es más acusada en zonas geográficas deficientes en yodo. Según los últimos datos disponibles, del año 1993, España es un país deficiente en yodo. Se han detectado áreas con endemias de trastorno por deficiencia de yodo de grado I o II, a excepción de Galicia y determinadas zonas de la provincia de León, que presentan un grado III de gravedad. En estas zonas, principalmente en el área noroccidental del país y Pirineos, donde se ha detectado la presencia de bocio endémico.

El único factor de riesgo para el que existe suficiente evidencia es la exposición a radiación ionizante, bien de carácter terapéutico o por contaminación ambiental, generalmente asociada a accidentes nucleares. Estas radiaciones afectan principalmente a los niños e inducen tumores principalmente de tipo papilar

Existen también estudios epidemiológicos que asocian el cáncer de tiroides con factores dietéticos (como la deficiencia en yodo o el alto consumo de alimentos bociógenos), factores ocupacionales (presentando un exceso de riesgo los técnicos sanitarios, dentistas, profesores y trabajadores de la industria eléctrica y del petróleo), factores hormonales y reproductivos o con una historia previa de enfermedades tiroideas benignas como bocio o adenomas ⁸². Finalmente, una pequeña proporción de casos tienen carácter familiar, asociados a determinados síndromes (enfermedad de Cowen y síndrome de Gardner) o como única manifestación en el síndrome familiar de cáncer no medular de tiroides. Las características clínicas de los carcinomas tiroideos más habituales y la supervivencia se exponen en la Tabla XVII.

La edad inferior a 30 años aumenta la probabilidad de la existencia de metástasis en el diagnóstico. Y cuando es mayor de 60 años, existe una mayor agresividad del tumor⁵.

	Papilar	Folicular	Medular	Anaplásico
Frecuencia	50-75%	15-25%	5-10%	5%
Edad media	40	50	60	Mayor de 60
Razón sexo (m/v)	3/1	3/1	1/1	1,5/1
Presentación	Nódulo en glándula normal, adenopatías	Nódulo en bocio previo	Nódulo adenopatías	Crecimiento rápido doloroso
Factores de riesgo	Zonas ricas en yodo Linfáticas	Bocio endémico Irradiación cuello Hematógena	Historia familiar MEN II linfática y hematógena	Bocio antiguo Carcinoma previo
Metástasis	Linfáticas	Hematógena (hueso, pulmón, hígado)	Linfática y hematógena	Invasión local
Supervivencia a 10 años	94%	60-70 %	50-70%	0%
En estadio \geq M1	55%	40 %	12 %	

Tabla XVII. Características clínicas de los carcinomas tiroideos. Tomada de Tratado de Atención Primaria, Martín Zurro, 5ª ed, 2003: 1450.

El *carcinoma medular de tiroides* (CMT) puede ser esporádico o familiar. Hay tres formas familiares de CMT: MEN 2^a, MEN 2B Y CMT familiar sin características de MEN.

Se asocia a feocromocitoma⁷⁴, por lo que antes de la cirugía deberá descartarse con la determinación de metanefrinas urinarias. Suele existir un aumento de los valores de antígeno carcinoembrionario y de calcitonina, que proporciona un marcador de enfermedad residual o recidivante.

En todos los pacientes está justificado investigar la existencia de mutaciones en el gen RET, ya que es posible ante un resultado positivo ofrecer consejo genético.

El tratamiento es quirúrgico, debe practicarse una *tiroidectomía total*, con la administración de I ¹³¹, seguida de un tratamiento sustitutivo con levotiroxina de por vida. La dosis ha de ser suficiente para mantener al paciente con una TSH indetectable (<0,001), ya que su acción trófica favorecería el crecimiento de células oncogénicas residuales ⁵.

A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares del tiroides, el *carcinoma medular de tiroides* no capta yodo radioactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un tratamiento paliativo en los pacientes con enfermedad avanzada.

Tratamiento

En la mayoría de los casos se hará un seguimiento clínico y funcional cada año. Es importante evitar la amiodarona para no desencadenar un hipertiroidismo. En caso de *hipertiroidismo* clínico se iniciará el tratamiento con antitiroideos de síntesis, cuyo uso será temporal hasta controlar el cuadro.

El tratamiento definitivo puede ser quirúrgico o con radioyodo. En casos de *bocios multinodulares* de tamaño medio con hipertiroidismo o con captaciones de I ¹³¹ aumentadas, el tratamiento de elección es el radioyodo. El I ¹³¹ reduce el tamaño del bocio y controla el hipertiroidismo.

7. Principales causas del hipotiroidismo

Las principales causas de hipotiroidismo (Tabla XVIII) son:

- Hipotiroidismo primario (95% de los casos):

- ❖ Hipertiroidismo idiopático
- ❖ Autoinmunidad (tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis silente, tiroiditis postparto)
- ❖ Deficiencia grave de yodo / exceso de yodo
- ❖ Tratamiento ablativo de la enfermedad de Graves con I¹³¹
- ❖ Tiroidectomía
- ❖ Radioterapia externa
- ❖ Hipotiroidismo congénito (ectopia tiroidea, dismorfogénesis, etc.)
- ❖ Enfermedades infiltrativas (p.ej., sarcoidosis, esclerodermia, amiloidosis, hemocromatosis)
- ❖ Fármacos (p.ej., litio, contrastes yodados, amiodarona, interferón, etc.)

- Hipotiroidismo secundario (5% de los casos):

- ❖ Alteraciones hipotalámicas o hipofisarias (adenomas, metástasis tumorales, procesos infiltrativos, traumatismos craneoencefálicos, secuelas postquirúrgicas o post-radioterapia, síndrome de Sheehan, síndrome de la silla turca vacía)

Tabla XVIII: Causas de hipotiroidismo. Tomado de Jano 2006; 1596: 49

8 Osteoporosis:

8.1 Consideraciones generales

La osteoporosis (OP) es una enfermedad del esqueleto caracterizada por la disminución de la resistencia ósea que predispone a un aumento del riesgo de fractura. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de la densidad y calidad del hueso. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen, y en cualquier individuo está determinada por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la macro y microarquitectura, recambio óseo, tamaño, daño acumulado (ej. microfracturas) y mineralización¹⁵⁰.

La definición-clasificación de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es densitométrica y no clínica y se basa en la medida de la masa ósea con el método DEXA en la columna o cadera. Establece cuatro categorías: normalidad, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis establecida. La presencia de una baja masa ósea patológica (BMOP), osteopenia u osteoporosis, es el mejor indicador de riesgo de fractura para la región donde se ha medido la masa ósea; de

ahí su interés, ya que la pérdida de masa ósea es asintomática excepto hasta que se produce su consecuencia natural: la fractura osteoporótica (FO).

La OP constituye un problema de salud con importantes repercusiones individuales, familiares y en la comunidad. La OP no tratada trae como resultado un innecesario dolor, restricción de la función (discapacidad), disminución de la calidad de vida, alteraciones en la imagen corporal con disminución de la autoestima, un incremento de la mortalidad y graves consecuencias económicas. (151-153)

Es una enfermedad de alta prevalencia, pero es difícil estimarla exactamente porque, como ya se ha dicho, es asintomática hasta que no se produce la fractura, y los estudios poblacionales son caros, costosos y arrojan datos desiguales. En general, se hacen extrapolaciones de datos de otros países y los propios disponibles dependen de las series. En un estudio realizado en nuestro ámbito en población femenina, la prevalencia global de osteoporosis de columna lumbar fue del 11% y de cuello de fémur del 4%, existiendo grandes diferencias por grupos de edad (tabla XIX).

Se estima que en España la osteoporosis causa 500.000 fracturas al año y es responsable de 80.000 estancias hospitalarias. La incidencia anual de la fractura de cadera en mayores de 50 años oscila entre el 2 y 3 por 1000, con una relación varón/mujer de 2 o 3:5. Son las que más repercusión sociosanitaria tienen; su mortalidad en fase aguda en pacientes hospitalizados se sitúa entre el 5 y 8%, llegando a ser en el primer año del 20-30%. Se estima que de los supervivientes sólo un tercio de los pacientes volverán a su situación de independencia previa a la fractura; otro tercio precisarán cuidados domiciliarios y la otra tercera parte dependerán de un centro de crónicos ¹⁵¹⁻¹⁵⁶.

Tabla XIX. Prevalencia de osteoporosis en la población femenina española		
EDAD	Cadera	Lumbar
50-59 años	1%	9%
60-69 años	5 %	24 %
70-79 años	24 %	40 %

Datos extraídos de Díaz Curiel M, García-Borrás JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz G. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Mec Clin (Bar) 2001; 12:301-308.

Por otra parte, una de cada cinco mujeres mayores de 50 años tiene una fractura vertebral y aunque algunas son asintomáticas y la mortalidad relacionada con la misma es baja, pueden llegar a producir dolor crónico, pérdida de estatura, alteraciones respiratorias, estreñimiento y dolor abdominal, que limitan la actividad y calidad de vida de las personas que las sufren ^{157.158}.

La alta prevalencia, el fácil manejo del arsenal terapéutico disponible y las

características de la atención primaria (AP), que facilitan hechos tan importantes como la accesibilidad del paciente, el diagnóstico precoz y el cumplimiento terapéutico, hacen de la AP el nivel asistencial óptimo para prevenir, diagnosticar y tratar al paciente osteoporótico. Hecho ya señalado por organismos de gran prestigio, como la *National Osteoporosis Foundation* (NOF)¹⁵⁸. Existen unos criterios de derivación para los casos en que se precise remitir al paciente a otros niveles asistenciales, criterios que se abordarán también en este documento.

Una forma práctica de abordar la OP es responder adecuadamente, según la evidencia científica disponible, a las siguientes preguntas:

- I. Como sospechar quién tiene o puede tener BMOP.
- II. Cómo diagnosticar la BMOP
- III. Una vez diagnosticada: cómo lo estudio, qué le pido.
- IV. A quién trato, con qué y cómo lo trato.
- V. Cuándo lo derivo.

- La osteoporosis no tratada trae como resultado un innecesario dolor, restricción funcional, disminución de la calidad de vida, un incremento de la mortalidad y graves consecuencias económicas.

- La Atención Primaria es el nivel asistencial óptimo para prevenir, diagnosticar y tratar al paciente osteoporótico.

8.2 Diagnóstico de la osteoporosis

8.2.1 Diagnóstico de sospecha

8.2.1.1 Clínica

La osteoporosis es asintomática, por tanto la clínica solo es útil para hacernos sospechar que se ha producido una fractura; incluso algunos aplastamientos vertebrales cursan sin dolor.

En pacientes con factores de riesgo de BMOP la aparición de dolor en columna dorsal y lumbar, o el cambio de la intensidad o características en un dolor ya establecido, deben hacernos pensar en la posibilidad de que se haya producido una fractura.

8.2.1.2 Exploración

La disminución de la talla y el aumento de la cifosis dorsal son signos tardíos.

8.2.1.3 Radiología

La radiología simple de la columna puede ser de gran utilidad para detectar fracturas óseas localizadas, pero su valor es limitado para estimar la masa ósea, pues no es patente hasta que la pérdida de la misma es del 20-30%. La denominada osteopenia radiológica es escasamente sensible; está sujeta a las condiciones técnicas en que se realizan las radiografías (Rx) y a la subjetividad del observador.

Igual ocurre con el resalte de las plataformas y el aumento de la trabeculación vertical en los cuerpos vertebrales y la disminución del grosor de la diáfisis de huesos largos (158-161).

8.2.1.4. Factores de riesgo (FR) de desarrollar baja masa oseopatológica.

Son enfermedades, situaciones clínicas, hábitos de vida, fármacos cuya presencia o uso implica que el riesgo de desarrollar BMOP es alto. Son muy numerosos y plantean la dificultad de cuantificar el riesgo relativo de cada uno y decidir su valor en la práctica clínica. Tienen la ventaja de alertarnos, si los detectamos en sus inicios, sobre el desarrollo de una BMOP posterior y, si ya llevan actuando años en un paciente, de que el riesgo de que tenga una BMOP en la actualidad es alto.

Son los elementos de presunción diagnóstica que tiene más sentido utilizar en AP. En la actualidad disponemos de estudios que establecen el riesgo relativo de los diferentes factores de riesgo (FR) implicados en el desarrollo de la BMOP. Recientemente, la Agencia de Evaluación Tecnológica del Servicio Catalán de la Salud y la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) han clasificado los FR de fractura, relacionados con la BMOP, de acuerdo con la magnitud del riesgo asociado de producirla. No obstante, no hay unanimidad ni consenso en las propuestas para su uso en la práctica clínica.

Los FR para desarrollar BMOP se pueden clasificar en duros (riesgo alto) y blandos (riesgo moderado). Esta clasificación se basa en la puesta en común de las propuestas más relevantes de la literatura revisada¹⁶¹⁻¹⁶⁴. Es útil para facilitar el trabajo del médico de AP: pacientes con FR duros, en general, requieren una densitometría ósea e intervenciones más enérgicas; pacientes con FR blandos no precisan inicialmente la densitometría, y las intervenciones son fundamentalmente preventivas y de seguimiento. Los antecedentes familiares (de primer grado) de FO y el bajo peso se consideran ya en algunas guías como factores de riesgo elevado^{161,163}.

8.2.1.5 Factores de riesgo de fractura

Son situaciones que favorecen que se produzca la fractura en aquellos pacientes con BMOP¹⁶⁴. Entre ellas destacan las caídas.

8.2.1.6 Factores de riesgo de caídas.

La clave de los efectos desfavorables de la osteoporosis está en la aparición de fracturas. Las fracturas se producen por la interacción de tres factores: la fragilidad ósea, la caída y la dirección y fuerza de la caída.

Aunque es posible que se produzcan fracturas espontáneas ante un movimiento intempestivo, la mayoría de las fracturas osteoporóticas se producen tras una caída. Las caídas se convierten, en consecuencia, en un factor determinante en los efectos desfavorables de la osteoporosis: dolor, restricción funcional, disminución de la calidad de vida, pérdida de autoestima por el cambio progresivo en la imagen corporal y mortalidad.

Se ha definido la caída como el “cambio de posición repentino, no intencionado, por el cual un individuo alcanza un nivel más bajo que el que tenía, hasta llegar a un objeto, al suelo o a tierra, siempre que no sea como consecuencia de un comienzo súbito de una parálisis, una crisis convulsiva o una fuerza externa incontenible”¹⁶⁴.

Las caídas se producen en el contexto de factores de riesgo conocidos y previsibles. Generalmente se clasifican en factores intrínsecos, extrínsecos y ambientales¹⁸⁵. Los factores asociados a mayor riesgo de caídas son¹⁶⁶: debilidad muscular, historia previa de caídas, trastorno de la marcha, déficit del equilibrio, uso de ayudas técnicas y déficit visual.

El objetivo al diagnosticar la BMOP es identificar a los pacientes que van a tener más probabilidad de sufrir una FO para evitar que se produzca, y si ya se ha producido (osteoporosis establecida), evitar que se vuelva a fracturar.

8.2.2 Diagnóstico de certeza

8.2.2.1. Densitometría ósea (DO)

8.2.2.1.1 Utilidad diagnóstica o de predicción de riesgo de fractura

La FO tiene un origen multifactorial. La densidad mineral ósea (DMO) es un factor de predicción importante para la predicción de fracturas antes de la intervención terapéutica. Sin embargo, el incremento en la DMO como resultado de los tratamientos explica menos del 50% de las reducciones observadas en el porcentaje de fracturas¹⁶¹. Incluso en algunos casos los FR no densitométricos pueden ser más importantes que los densitométricos¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Pese a todo es indudable el papel actual que juega el conocimiento de la DMO de un paciente concreto en el diagnóstico y, por tanto, en la toma de decisiones terapéuticas.

La medición de la DMO puede hacerse con diferentes técnicas. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) han sido utilizadas, pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría, que utiliza el sistema de absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA). Como valor normal de referencia se utiliza el promedio de la DMO de la mujer adulta joven sana (escala T, puntuación T o T-score en inglés-). La diferencia entre el paciente y el valor normal se da habitualmente en desviaciones estándar (DE).

Un descenso de 1 DS en columna o cadera aumenta en más del doble la probabilidad de fractura, convirtiéndose así en el mejor predictor de riesgo de fractura para el lugar donde se mide.

Esta capacidad predictiva es similar a la de un incremento de 1 DS en la tensión arterial respecto a ictus y mayor que un incremento de 1 DS en el colesterol sérico para las enfermedades cardiovasculares ¹⁶⁷.

Actualmente también se dispone de otros sistemas para evaluar la DMO en el esqueleto periférico: DEXA en radio, falange y sobre todo de calcáneo, así como los ultrasonidos cuantitativos (QUS) que aunque no miden concretamente masa ósea, son predictores del riesgo de fractura.

8.2.2.1.2 Utilidad en la monitorización o seguimiento de los pacientes

No hay resultados consistentes referentes al peso que tienen los cambios en la DMO para explicar el efecto antifractura de los fármacos antirresortivos. Algunos metaanálisis ^{168;169} asocian incrementos en la DMO con grandes reducciones en fracturas óseas; sin embargo, análisis basados en datos individuales de pacientes (DIP) parecen indicar que sólo entre el 4 y el 28% de la reducción del riesgo de fractura podría ser explicada por un incremento de la DMO ^{170,172}.

Comunicaciones muy recientes ^{173;174} parecen confirmar que el análisis basado en DIP puede ser el más apropiado para calcular la proporción con la que cada uno de las variables implicadas en el origen de las fracturas participa en la reducción de las mismas. Con este análisis los cambios de la DMO explican solo una pequeña proporción de la reducción del riesgo de fractura (4-28%). Otros factores como el efecto en el recambio óseo y la microarquitectura parecen estar también implicados.

Por tanto, la utilidad de la DO en la monitorización del tratamiento está muy cuestionada. La decisión de mantener el tratamiento farmacológico, deberá estar basada en el correcto diagnóstico, en la valoración adecuada de los factores de riesgo, en la tolerancia del mismo y en la evidencia disponible sobre el efecto antifractura de los distintos fármacos, pero no en la respuesta exclusiva de la mejora (y menos de la cantidad) en la DMO. De realizar una DO de control no estaría justificado realizarla hasta pasados dos años de la primera.

Todo lo referido es válido para DEXAs centrales y mujeres caucásicas posmenopáusicas; para hombres, mujeres premenopáusicas y otras razas, la evidencia es menor.

Se han realizado estudios prospectivos, sobre todo en mujeres de edad avanzada ^{176,179} que demuestran que el QUS de calcáneo predice el riesgo de fractura en cadera y columna lumbar. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica en individuos concretos está todavía cuestionada por no conocerse con exactitud el punto de corte para evaluar el riesgo (T-score entre < -1.5 y < -2.5 según aparatos) sobre todo en individuos jóvenes, por la falta de estandarización entre los diversos aparatos, por las variaciones entre individuos (posición del pie, pie edematizado, temperatura ambiente, etc), por alteraciones regionales, etc. Su evidencia como

predictor de fracturas osteoporóticas en mujeres jóvenes y en hombres es más limitada.

Por otra parte, el QUS no es útil para el seguimiento del paciente 179-181; aunque su precisión es alta, el coeficiente de variación también es, muy alto (3-10%) lo que no permite detectar cambios en la mineralización ósea en períodos de 1-3 años

En el caso de los DEXA periféricos su valor predictivo del riesgo de fractura no está del todo bien clarificado y menos su utilidad para monitorizar los tratamientos. La justificación de su uso sería en lugares donde no hay acceso a DEXA centrales. La más utilizada es la de calcáneo.

8.2.2.1.3 ¿Qué DO solicitar?

Dado que las fracturas con mayor morbimortalidad son las de cadera y columna, es en estos dos lugares donde se realiza habitualmente la medición de la DMO, es recomendable efectuar ambas determinaciones, a pesar de algunas opiniones que basándose en la antigua clasificación de la osteoporosis y la localización más frecuente de fracturas, recomiendan efectuar solo la determinación lumbar o de fémur.

En la cadera se ha recomendado siempre la determinación de la masa ósea en el cuello del fémur; hoy la tendencia es a la valoración conjunta de la extremidad proximal del fémur para mejorar la precisión. En la columna lumbar se realiza la medición en L1-L4 o L2-L4 según los modelos; se debe calcular el valor global L2-L4 o L1-L4 y no debemos observar diferencias importantes en ninguna vértebra. En esta localización la probabilidad de artefactos es muy alta (osteofitos, calcificaciones, partes blandas, etc.), lo que nos puede dar falsos negativos o diferencias de densidad en alguna vértebra, especialmente en edades avanzadas. No obstante, su realización es de gran importancia en especial en menores de 60-65 años.

En un 20-25 % de los casos no hay una adecuada correlación entre la DO de columna y la de cadera; en estos casos para el diagnóstico se debe utilizar la de valores más bajos. En mujeres posmenopáusicas menores de 65 años los cambios en la DMO son generalmente mejor detectados en la DO de columna lumbar; no es así en las más mayores, donde los cambios degenerativos de la columna lumbar y otros factores (calcificación de la aorta, etc.) pueden alterar los resultados; en estas circunstancias, la DMO de la cadera será de elección ¹⁸¹.

Previamente, y al mismo tiempo que la DO, se pedirán una Rx simple, anteroposterior y lateral, de columna dorsal (centrada en D7), de columna lumbar (centrada en L2). Son útiles para comprobar si hay fracturas vertebrales, medir la altura de las vértebras sospechosas de acúñamientos y constatar la presencia o no de osteofitos, calcificaciones u otros artefactos que puedan aumentar la DMO.

La OMS ha establecido, en función de los resultados de la DMO obtenidos con el sistema DEXA, las categorías que se encuentra reflejada en la tabla XX.

Normalidad:	DMO superior a -1 DE
Osteopenia:	DMO entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis:	DMO inferior a -2,5 DE
Osteoporosis establecida:	Osteoporosis y fractura por fragilidad

Tabla XX. Definición densitométrica de la osteoporosis según la OMS

8.2.2.1.5 Indicaciones de la DO

La baja sensibilidad de la técnica para cualquier valor de riesgo, su pobre valor predictivo positivo, los errores de exactitud (mediciones en el mismo sujeto y con el mismo aparato), los de precisión de los diferentes aparatos, los diferentes métodos de medición y la variabilidad de los aparatos utilizados, hacen que la DO no sea recomendada como método de cribado sistemático en la población general^{157;165}, especialmente en menores de 50 años. Sin embargo, mediciones en poblaciones de hombres y mujeres mayores de 65 años donde la prevalencia de osteoporosis es mayor, podría estar justificado.

Es pues, una técnica con limitaciones y se debe manejar en el contexto de cada paciente con una situación clínica determinada para poder discriminar quién precisará tratamiento y quién no¹⁶⁶. Se debe solicitar la DO a aquellas personas con riesgo de presentar BMOP; no obstante, no existen unas normas claras consensuadas por no existir evidencias suficientes.

Se puede asumir, basándonos en las recomendaciones nacionales e internacionales¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ que se debería solicitar una DO en caso de que la mujer presente cualquier factor de riesgo duro, o menopausia fisiológica y además algún otro factor de riesgo blando. Una indicación aceptada (aunque controvertida) es realizarla en mujeres preocupadas por la posibilidad de padecer una osteoporosis y que acepten llevar el tratamiento recomendado, en caso de que fuera necesario. Otras posibles indicaciones podrían ser: disminución de la altura vertebral superior o igual al 15%, mujer fértil o varón con dos o más factores de riesgo blandos.

Si el resultado de la DO no va a influir en la decisión de tratar o no, o si el método y/o procedimientos de realización son imprecisos, no debe practicarse. Por tanto, la oferta para realizar indiscriminadamente DO gratuitas en centros sanitarios a mujeres postmenopausicas no es aconsejable.

8.3 Tratamiento de la osteoporosis

El objetivo terapéutico es evitar la osteoporosis establecida, es decir, la fractura osteoporótica y en el caso de que ya exista evitar una nueva fractura.

La intervención en la infancia, adolescencia, juventud y en el adulto joven estará basada esencialmente en medidas preventivas destinadas a incrementar el pico de masa ósea. A partir de entonces, y esencialmente en la mujer postmenopáusica, se basará en medidas farmacológicas y no farmacológicas

encaminadas a mejorar la calidad del hueso, a evitar la pérdida de masa ósea o a recuperarla. La prevención de caídas en las personas mayores juega, por otra parte, un papel esencial, y los protectores de cadera en las personas con mayor riesgo de caídas lo pueden jugar en un inmediato futuro.

8.3.1. A quién tratar

Para escoger a quién tratar lo importante es individualizar la decisión y apelar a la sensatez clínica basada en la evidencia disponible. El punto de corte para tratar o no, no está bien establecido debido al valor relativo de la densitometría y del peso de los factores de riesgo.

Las circunstancias concretas a valorar en cada paciente son: edad, factores de riesgo de BMOP, factores de riesgo de fractura, cuantía de la pérdida de DMO, previsible cumplimiento o no del tratamiento, esperanza y calidad de vida.

8.3.2. Con qué y cómo tratar

8.3.2.1. Medidas preventivas no farmacológicas ¹⁵⁶⁻¹⁶³

- Lo componen un grupo de medidas de gran interés, por ser inocuas, baratas y de demostrada eficacia para evitar la fractura osteoporótica serían (Grado de recomendación A):

- asegurar la ingesta de calcio necesario por edad y sexo
- evitar fármacos osteoporizantes
- prevenir las caídas y usar protectores de cadera (para las fracturas de cadera) ¹⁶⁴.

- Las intervenciones mediante ejercicios reducen el riesgo de caída el 12% y el número de caídas el 19%, aunque no hay datos suficientes para identificar el ejercicio más efectivo ¹⁶⁵.

- Otras medidas, sin evidencia concluyente que las respalde, pero no exentas de interés podían ser (Grado de recomendación B o C):

- evitar dietas hipo e hiperproteicas, o ricas en sodio,
- evitar el sedentarismo.
- recomendar el ejercicio, adaptándolo a la edad y a las características físicas del paciente, y recordando que en términos de DMO los recomendados son con carga o contra resistencia. En términos de prevención de fracturas vertebrales se recomiendan los ejercicios de columna en extensión. En términos de prevención de caídas se recomiendan los ejercicios de entrenamiento, de control postural y reeducación del equilibrio ¹⁶⁶.
- evitar el tabaquismo que podría actuar indirectamente sobre la DMO
- evitar el abuso de alcohol por su posible influencia en la DMO y sobre todo por el riesgo de caídas

- no recomendar más de 4 tazas de café porque aumenta la calciuria.
- Información sobre las medidas de detección e intervención sobre riesgos intrínsecos, extrínsecos y medioambientales de caída.

8.3.2.2. Medidas farmacológicas

Antes de tomar una decisión terapéutica se ha de valorar adecuadamente su necesidad, la evidencia científica que apoya las diferentes opciones terapéuticas y adecuarla a las características del paciente. Se debería tener en cuenta que algunos fármacos empleados tienen una dudosa eficacia, algunas pautas de tratamiento son inadecuadas, existen fármacos muy caros y con una presión comercial elevada, no existen controles adecuados de la respuesta al tratamiento y no existen controles adecuados de la aparición de efectos secundarios. Por tanto la primera pregunta que nos tendríamos que hacer es ¿a quién tratar?

La osteoporosis en nuestro medio esta poco diagnosticada y tratada, son muchos los pacientes incluso con fracturas osteoporóticas que no llevan tratamiento.

Por otra parte, algunos autores ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ estiman que se podrían medicalizar excesivamente al supervalorar el resultado obtenido en los ensayos clínicos por algunos medicamentos en la reducción del riesgo relativo. Sería más sensato prestar mayor atención a las características de la población que entra en el ensayo y a la reducción absoluta del riesgo o al número de personas necesarias a tratar para obtener la reducción de las fracturas, así como a los intervalos de confianza de estos datos estadísticos. Por otra parte, se debería prestar especial atención a las características del fármaco, su inocuidad, su idoneidad en el paciente concreto en el que queremos iniciar el tratamiento y, la experiencia acumulada del fármaco en su uso en la comunidad. Una vez tomada la decisión farmacológica entre las opciones disponibles se debe prestar especial atención al cumplimiento terapéutico.

8.3.2.2.1 Calcio y vitamina D

Ensayos clínicos randomizados (ECR) han demostrado que la ingesta adecuada, o suplementos, de calcio y vitamina D reducen las fracturas de cadera y no vertebrales en ancianos con déficit de calcio y vitamina D ^{170;171}. Existe evidencia que muestra que los suplementos de vitamina D en la vejez reduce significativamente las fracturas no vertebrales ¹⁷².

Los estudios que evidencian la eficacia antifractura del calcio en monoterapia son pocos y de resultados contradictorios; al parecer la eficacia se manifiesta en población de mayor riesgo con muy baja ingesta, inferior a 400 mg/día y/o con fracturas previas ^{173;174}.

Con la evidencia disponible, la adecuada ingesta de calcio y vitamina D en la dieta, o con suplementos si es necesario, son esenciales para la prevención de la osteoporosis ¹⁷⁶⁻¹⁸¹. Aunque su evidencia antifractura no es concluyente se recomienda utilizarlos junto al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis ^{151,164}.

Los suplementos de calcio y vitamina D también son recomendados, junto a los bifosfonatos, en pacientes que requieren glucocorticoides por períodos prolongados de tiempo (5 mg, o más, de prednisona durante tres meses, o más) ¹⁷⁶

Las recomendaciones de calcio y vitamina D diarios tampoco son homogéneas: se estima que, bien sea por ingesta o por suplementos, las necesidades de calcio en las mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años son de 800-1000 mg/día, y en postmenopáusicas y hombres después de los 50 años estarían alrededor de 1000-1500 mg/día. Las cantidades recomendadas de vitamina D serían de 400 UI en hombres y mujeres menores de 50 años y de 800 UI en mayores.

8.3.2.2.2. Bifosfonatos

Acido alendrónico

Hay ECR con resultados positivos desde 1995, que posteriormente se han confirmado en estudios más recientes, y que han demostrado que el alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en mujeres postmenopáusicas ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en hombres ⁸⁰ (único aprobado por la FDA). Es de elección junto al risedronato en el tratamiento de la osteoporosis por corticoides ¹⁷⁶. Pauta posológica y forma de administración: 10 mg/día vía oral o 70 mg en una dosis semanal ¹⁸¹. Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral); se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. El comprimido debe tragarse entero sin masticar y sin que se deshaga en la boca. En relación a la toma con agua mineral, depende de si el agua mineral contiene una alta cantidad de cationes divalentes tipo Ca o Mg; en España existen varias aguas “minerales” con bajo contenido mineral que podrían ser aptas. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (no de forma concomitante). No es necesario ajustar la dosis en ancianos y en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: digestivos (1-9 %): dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, estreñimiento, diarrea, etc.; metabólicos (más de 25 %): hipocalcemia (en ficha técnica, 10-18 % y cuando aparece de forma leve y transitoria); neurológicos (1-9%): cefalea y fiebre; osteomusculares (1-9%): mialgia; dermatológicos (menos de 1%): exantema o eritema. Puede aumentar las transaminasas y disminuir la calcemia.

Interacciones: La administración concomitante de antiácidos o calcio, los alimentos o incluso el agua mineral, pueden disminuir su absorción.

Contraindicaciones: En acalasia y estenosis esofágica, en insuficiencia renal grave. Vigilancia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hiperfosfatemia, hipocalcemia o alteraciones hepáticas, gástricas, duodenales o esofágicas activas. En embarazo, uso en ausencia de alternativas más seguras (categoría C de la FDA). No se recomienda su uso en madres lactantes, suspendiendo la lactancia materna o el medicamento.

Acido risedrónico

ECR recientes muestran la buena tolerabilidad (similar a placebo), la rapidez de acción y los resultados positivos en fracturas vertebrales y no vertebrales¹⁸¹. Por otra parte, el estudio “Hip fracture” mostró reducción del riesgo de fracturas de cadera. Es el fármaco de elección, junto al alendronato, en tratamiento de la osteoporosis corticoidea y el único aprobado en nuestro país para esta indicación.

Pauta posológica y forma de administración: 5 mg/día vía oral o 35 mg en una dosis semanal. Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral) ; se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (no de forma concomitante). No es necesario ajustar la dosis en ancianos y en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: digestivos: dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, estreñimiento, diarrea, etc.; metabólicos: hipocalcemia e hipofosfatemia; neurológicos: cefalea y fiebre; osteomusculares: mialgia; dermatológicos: exantema o eritema. También puede disminuir la calcemia y la fosfatemia de forma precoz y pasajera y, raramente, puede aumentar las transaminasas. Puede provocar una iritis ocasionalmente con las dosis de 30 mg.

Interacciones: La administración concomitante de medicamentos que contengan cationes polivalentes, como calcio, magnesio, hierro o aluminio, o alimentos, incluso el agua mineral, pueden disminuir su absorción. Se ha utilizado en ECR en fase III de forma concomitante con AINEs. Pueden utilizarse con suplementos de estrógenos.

Contraindicaciones: En acalasia y estenosis esofágica, en insuficiencia renal grave. Vigilancia clínica en pacientes con hiperfosfatemia, hipocalcemia u otros problemas del metabolismo óseo. En embarazo, uso en ausencia de alternativas más seguras (categoría C de la FDA). No se recomienda su uso en madres lactantes, suspendiendo la lactancia materna o el medicamento.

Acido etidróico

El etidronato es una opción terapéutica que sólo aventaja al alendronato y risedronato en el precio. Evidencia sólo en fracturas vertebrales¹⁸¹ tiene menor eficacia antiresortiva y menor potencia como inductor de la mineralización que los nuevos bifosfonatos.

Pauta posológica y forma de administración: se administra a dosis de 400 mg/día durante 2 semanas de cada 3 meses. El resto del trimestre se debe asegurar la ingesta de calcio y vitamina D aunque la forma de hacerlo varía según los estudios: pueden interrumpirse mientras se toma el etidronato o tomarse de forma continua. Las dosis recomendadas son de 500-1000 mg/día de calcio y 400-800 UI/día de vitamina D. Se debe tomar sin haber comido ni bebido líquido alguno dos horas antes (incluso agua mineral); se debe permanecer sin comer ni tomar líquido alguno (incluso agua mineral) ni medicamentos 30 minutos después; también se recomienda no acostarse hasta 30 minutos después de su toma. Debe

asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (no de forma concomitante). Ajustar dosis en insuficiencia renal leve.

Efectos adversos: digestivos: dolor abdominal, dispepsia, diarrea; metabólicos: hipocalcemia, hiperfosforemia; osteomusculares: dolores óseos, osteomalacia. También erupciones, angioedema y disgeneusia.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal moderada o grave, hipocalcemia, hipercalciuria, embarazo y lactancia.

Otros bifosfonatos

El ibendronato ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con fractura vertebral previa y T-score inferior a -2 DS, tanto en tratamiento oral diario, como en dosis intermitentes con intervalos libres de tratamiento superiores a 2 meses¹⁸¹. En un subgrupo de pacientes con T-score inferior a -3 DS, redujo la incidencia de fracturas clínicas y fracturas no vertebrales. Tanto con el ibendronato como con el zoledronato, se está investigando su utilización en bolos intravenosos en mujeres postmenopáusicas con DMO baja, con resultados de incremento de la misma tanto en columna lumbar como en cuello de fémur. El ibendronato en bolos también se ha estudiado en osteoporosis establecida inducida por corticoides y ha demostrado ganancia significativa en DMO y tendencia (sin suficiente poder estadístico en el estudio) en la reducción de fracturas vertebrales¹⁸¹.

8.3.2.2.3. Raloxifeno

El estudio MORE¹⁸¹ puso de manifiesto la eficacia del raloxifeno en la reducción en las fracturas vertebrales radiográficas y clínicas en mujeres postmenopausicas con y sin fractura previa, aunque no reduce el riesgo de fractura no vertebral; estos resultados se han confirmado a los 4 años. En el mismo estudio, a los 4 años, se ha puesto de manifiesto que no reduce el riesgo cardiovascular de la cohorte global, pero sí lo hace en el subgrupo de mujeres con riesgo basal cardiovascular mayor, lo que sugiere posibles efectos beneficiosos cardiovasculares que se deben confirmar en posteriores estudios. Por otra parte, raloxifeno reduce significativamente la incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopausicas osteoporóticas (84%), lo que hace que junto con sus posibles efectos beneficios cardiovasculares (pendientes de confirmar) sea un fármaco de primera línea a considerar en el tratamiento de la osteoporosis vertebral.

Pauta posológica y forma de administración: 60 mg/día vía oral. A cualquier hora del día sin depender de las comidas, con o sin alimentos. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D. No es necesario ajustar dosis en personas mayores.

Efectos adversos: en algunos casos puede producir sofocaciones en los seis primeros meses de tratamiento; ocasionalmente edema periférico y calambres en las piernas. El tratamiento con raloxifeno se ha visto asociado al riesgo de episodios tromboembólicos venosos (RR 3,1 IC 95 % 1,5 – 6.2), por lo que no se debe dar en situaciones de mayor riesgo de tromboembolismo. Utilizar con la precaución en insuficiencia hepática y/o renal. No se puede descartar que aumente

las transaminasas o que produzca plaquetopenia. Calificado en la categoría X de la FDA por evidencias positivas de riesgo para el feto. Se desconoce si se excreta por la leche materna estando su uso contraindicado.

Interacciones: con ampicilina se ha descrito disminución de las concentraciones máximas (no se ven afectadas la absorción total y la eliminación); con warfarina se ha descrito disminución del tiempo de protrombina; con resinas de intercambio iónico se disminuye su absorción en un 60 %.

8.3.2.2.4. Calcitonina

Ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis basándose en estudios poco concluyentes. El criterio principal de valoración de estos estudios era la mejora de la densidad ósea en lugar de eficacia antifractura o bien se analizaban el número de fracturas en lugar de pacientes con fractura. *El Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) Study*¹⁸¹ ha demostrado que la calcitonina a dosis de 200 UI de forma continua, en presencia de fracturas vertebrales, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

El *Scientific Advisory Council of the Osteoporosis of Canada*¹⁸⁰ recomienda la calcitonina a dosis de 100 UI inyectada, o 200 UI nasal, en el tratamiento agudo de la fractura vertebral. No obstante, existe controversia en la literatura entre esta opción y la de utilizar antirresortivos más potentes junto a una buena analgesia clásica.

Pauta posológica y forma de administración: 200 UI/día intranasal, ininterrumpida, preferentemente nocturna y en dosis única, alternando en las dos fosas nasales. Debe asegurarse la ingesta adecuada de calcio y vitamina D. En personas mayores no es necesario ajustar la dosis.

Efectos adversos: digestivos: náuseas y vómitos, molestias gástricas, diarrea, dolor abdominal, alteraciones del gusto, etc.; dermatológicos: enrojecimiento de cara y manos; neurológicas: vértigo. Por vía nasal estos efectos secundarios son menos frecuentes pero puede aparecer rinitis, epistaxis y/o sequedad nasal.

Calificado en el embarazo como categoría C de la FDA: uso en ausencia de alternativas más seguras. Uso con precaución en madres lactantes; no hay estudios que determinen su inocuidad.

8.3.2.2.5. Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La THS se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas vasomotores en la postmenopausia, en la atrofia genitourinaria y en aquellas mujeres que el déficit estrogénico les ha afectado su calidad de vida. Su uso se ha generalizado excesivamente para controlar la pérdida acelerada de la masa ósea que se produce en los primeros años después de la menopausia, y como tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica. Esta utilización se ha basado esencialmente en estudios observacionales y algunos ECR que apoyan que su uso disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (sobre todo en mujeres de menos

de 65 años) y no llegan a aportar suficiente evidencia en la reducción de la fractura de cadera. Los resultados del *Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial*¹⁸⁰ contribuyen a clarificar esta situación y demuestran que el uso de estrógenos-progestágenos de forma continuada (tiempo medio de seguimiento 5 años) disminuye el riesgo de fractura en la cadera (RR 0.66) y de cáncer colorectal. No obstante, esta rama de estudio se tuvo que interrumpir al encontrar un incremento significativo de enfermedad coronaria (RR 1.29) de cáncer invasivo de mama (RR 1.26), infarto de miocardio (RR 1.41) y tromboembolismo venoso (RR 2.11).

Por otra parte, el estudio observacional 181 realizado con un millón de mujeres postmenopausicas en el Reino Unido ha analizado los efectos de distintos tipos de THS; ha confirmado el incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a estrógenos en monoterapia (RR 1.30) y además que ese riesgo es mayor con el uso de THS combinada estrógeno más progestágeno (RR 2.0), tanto en régimen continuo como secuencial. Así mismo, el incremento del riesgo depende de la duración del tratamiento y comienza a disminuir cuando se retira, llegando al nivel de riesgo de las mujeres que no han tomado nunca THS a los 5 años.

La menopausia quirúrgica y la precoz (antes de los 45 años) serían pues las más indicadas para la utilización de THS. Pero si tenemos en cuenta que: su efecto desaparece al interrumpir el tratamiento, se necesitan periodos prolongados de tiempo para obtener beneficios antifractura, se vuelve paulatinamente a la situación anterior al tratamiento al interrumpirlo y que en mujeres jóvenes la posibilidad de fractura es pequeña aunque se encuentren en situación de osteopenia, su uso para evitar fracturas está muy limitado ya que disponemos de fármacos más seguros y más potentes. Por tanto, su indicación debería ser esencialmente por razones no óseas. La FDA y la Agencia Europea del Medicamento no recomiendan su uso en mujeres sin sintomatología climatérica que lo justifique.

Fármacos más utilizados, pautas posológicas y forma de administración: No se aborda en este texto su descripción, por entender que no es una prioridad para el médico de familia, que en todo caso es el que debía establecer su posible indicación y remitirlo para confirmación e instauración del tratamiento a Ginecología o a las Unidades de Menopausia. El conocimiento de los controles periódicos, así como las contraindicaciones, efectos adversos e interacciones deben ser conocidos y tenerlos en cuenta en el contexto de la globalidad de los problemas de salud del paciente.

Efectos adversos: Aumento del riesgo de cáncer endometrial y de mama (ligero aumento en el RR en terapias de más de 5 años). Aumento de enfermedad coronaria, hipertensión, trombosis venosa (1 caso/5000 mujeres/año de tratamiento).

Ocasionalmente (1-9%): retención de líquidos, sensación de tensión mamaria, ginecomastia, aumento de peso, irritabilidad, cefalea, mareos, náuseas, depresión, hepatitis colostásica e ictericia.

Contraindicaciones: Absolutas: cáncer activo de mama o endometrio, tromboflebitis activa o alteraciones tromboembólicas, embarazo, hepatopatía activa

moderada o grave, hemorragia vaginal anormal no filiada, melanoma. Relativas: antecedentes de cáncer de mama o endometrio, hipertensión arterial no controlada, migraña, antecedente de enfermedad tromboembólica, diabetes, litiasis biliar, hepatopatía leve (si se utiliza la vía no oral), endometriosis, fibrosis.

Interacciones: Los estrógenos pueden reducir la acción de los anticoagulantes orales. Los progestágenos pueden disminuir la acción de los antidiabéticos debido a la disminución de la tolerancia a la glucosa. Los inductores enzimáticos (fenitoina, rifampicina, barbitúricos,...) pueden disminuir su efecto. Los inhibidores enzimáticos (cimetidina, ketoconazol,...) pueden aumentar el efecto del fármaco, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.

8.3.2.2.6. PTH

La teriparatida [PTH (1-34)] (fragmento sintético amino-terminal 1-34 de la hormona paratiroidea) ha demostrado, utilizada en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales, que reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales e incrementa la DMO en columna lumbar y cuello femoral¹⁸⁰. La FDA ha aprobado su uso, para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo alto de fractura, en noviembre de 2002.

Pauta posológica y forma de administración: 20 µg/día por vía subcutánea es la dosis recomendada. Se han utilizado dosis de 40 µg con aumentos de la DMO mayores que con 20 µg pero con similares efectos sobre la reducción de fracturas.

Efectos adversos: es bien tolerada. Algunos pacientes tienen calambres y mareos; también se ha detectado hipercalcemia leve transitoria.

Contraindicaciones: estudios en ratas tratadas prolongadamente con teriparatida han demostrado un incremento de osteosarcoma. En pacientes con riesgo aumentado de osteosarcoma (Paget, radioterapia previa del esqueleto, hipercalcemia, metástasis óseas) está contraindicado su uso. No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la teriparatida en tratamientos superiores a 2 años.

8.3.2.3 Esquema general de tratamiento

Es difícil establecer un esquema general de tratamiento; debemos individualizar cada caso. Los criterios que hemos de tener en cuenta para decidir si se trata o no (aparte de la DMO) y el tratamiento de elección son: presencia y número de factores de riesgo, edad, riesgo de caídas, otros/as síntomas o enfermedades concomitantes, evolución, esperanza y calidad de vida, evidencia científica disponible de cada fármaco (tabla XXI), efectos secundarios y contraindicaciones de los mismos.

FÁRMACO	GR y NE EN LA		COMENTARIOS
	Vertebral	Fémur	
Calcio+vit D	EN	A** - 1b	- Uso controvertido en posmenopáusica. - Aunque su evidencia antifractura no es concluyente es recomendado utilizarlos junto al resto de los anti-resortivos en el tratamiento de la osteoporosis.
Alendronato	A - 1a	A - 1a	- El bifosfonato con más estudios que lo avalan. - Único aprobado por la FDA en el varón.
Risedronato	A - 1a	A - 1b	- Indicaciones como las del alendronato - Único aprobado en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis corticoidea.
Etidronato	A - 1a	EN	- Menor potencia que los bifosfonatos más modernos pero mejor precio.
Raloxifeno	A - 1b	EN	- Menor potencia que los bifosfonatos más modernos pero mejor precio.
Calcitonina	B - 2b	EN	- No se considera un fármaco de primera línea para la osteoporosis. - Evidencia menos concluyente. - Pocos efectos secundarios y bien tolerada.
PTH	A - 1b	EN	- No se considera un fármaco de primera línea para la osteoporosis. - No se recomienda su uso actualmente en Atención Primaria.
THS	B - 2a	A - 1b	- Sus beneficios antifractura no superan sus posibles perjuicios. - Indicaciones no óseas.
Tibolona	EN	EN	- Ninguna evidencia demostrada en la reducción de la fractura osteoporótica. - Alternativa a la THS, en la sintomatología general menopáusica.
<p>THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.</p> <p>FDA: Food and Drugs Administration.</p> <p>GRADO A: Existe evidencia científica adecuada, en función de los estudios disponibles, para recomendar su uso: evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (nivel 1a) o al menos un ECA bien diseñado (nivel 1b).</p> <p>GRADO B: Existe cierta evidencia científica para recomendar su uso: Revisión sistemática de cohortes (nivel 2a) o estudios de cohortes o ECA de baja calidad (nivel 2b).</p> <p>EN: Eficacia no demostrada.</p> <p>* Niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.</p> <p>**Eficacia demostrada en población institucionalizada y con déficit de calcio.</p>			

Tabla XXI. Grados de recomendación (GR) y nivel de evidencia (NE)* de los tratamientos farmacológicos en la eficacia para reducir la aparición de fracturas osteoporóticas en mujeres menopáusicas.

8.3.2.3.1 En la osteoporosis secundaria a enfermedades

- Si se sospecha secundarismo y no se identifica la causa, derivar al reumatólogo.
- Si se identifica la causa y es susceptible de tratamiento en otro nivel asistencial, derivar al especialista que corresponda.
- Si la causa es susceptible de tratar en Atención Primaria, tratarla.

8.3.2.3.2 En la osteoporosis secundaria a fármacos

En general, se debe suprimir el fármaco osteoporizante si es posible, en otros casos como la osteoporosis secundaria a anticonvulsivantes, el empleo de vitamina D puede corregir el secundarismo.

• Sin duda, la más relevante desde el punto de vista clínico es la osteoporosis secundaria a corticoides, su intervención y seguimiento depende casi exclusivamente de la atención primaria. Las recomendaciones del *American College of Rheumatology*¹⁷⁶ incluyen tratar:

- - A los pacientes que comienzan a tratarse con glucocorticoides (a partir de 5 mg de prednisona por día o equivalente) por un período de 3 meses o más, con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D (para corregir el déficit de absorción de calcio) y bifosfonatos (con precaución en mujeres fértiles) mientras dure el tratamiento.

- En los pacientes que ya toman glucocorticoides (a partir de 5 mg de prednisona por día o equivalente) por períodos prolongados de tiempo, tratar con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento hormonal si hay deficiencia o clínicamente se requiere. Realizar densitometría y si la T-score está por debajo de lo normal (menor de -1) instaurar tratamiento con bifosfonatos (de primera elección) o calcitonina si no se toleran.

8.3.2.3.3. En la premenopausia

Criterio de derivación a otro nivel asistencial para descartar secundarismos, en general la causa es hipoestrogenismo y por tanto susceptible de THS si se justifica por razones extraóseas.

8.3.2.3.4. En la postmenopausia

Se deben descartar secundarismos, instaurar medidas no farmacológicas, garantizar el calcio, y corregir la hipovitaminosis D, si existe.

Se debe tratar farmacológicamente con antirresortivos a todas las pacientes con fractura osteoporótica previa y a aquellas que dispongamos de densitometría o sólo contemos con la presencia o ausencia de factores de riesgo.

Los casos con T-score entre -2 y -2.5 DS son los que podrían suscitar más controversia en cuanto a la decisión de iniciar el tratamiento. La recomendación general es tratar por debajo de T-score -2.5 coincidiendo con el criterio

densitométrico de osteoporosis de la OMS. Como sabemos que las fracturas están fuertemente relacionadas con la densidad mineral ósea, pero no de forma exclusiva dependen de ella y hay otros factores óseos (algunos conocidos y otros desconocidos) y no óseos que pueden tener en algunos grupos de pacientes tanto o mas valor que la DMO; lo más racional es tomar decisiones de intervención farmacológica individualizadas en este grupo de pacientes.

8.3.2.3.5. En el anciano

Todas las consideraciones hechas en el apartado anterior son válidas para el anciano (mayor de 70 años) sea hombre o mujer. Se debe tener en cuenta que la casi totalidad de la evidencia científica disponible está referida a la mujer caucásica y que en los pacientes más mayores la prevención de las caídas ocupa un papel primordial.

8.4 Criterios de derivación a especialistas hospitalarios

8.4.1 Criterios de derivación a Reumatología

- Sospecha de BMOP secundaria no diagnosticada o no corregida.
- Pérdida muy importante de MO pese al tratamiento (objetivada por aparición de fracturas osteoporóticas o disminuciones múltiples de la altura de varias vértebras o por DO).
- Imposibilidad de conseguir DO en los Servicios de Radiología de referencia y ser ésta imprescindible para el diagnóstico. En este caso, una vez realizada la DO si se trata de una osteoporosis primaria el paciente debe pasar a atención primaria para su tratamiento y seguimiento.
- Solicitar una segunda opinión.

8.4.2. Criterios de derivación a Ginecología

- Osteoporosis premenopáusica por hipoestrogenismo sintomática, que precise TSH y que no se pueden realizar los controles adecuados en Atención Primaria.
- Osteoporosis en mujeres con menopausia precoz o quirúrgica sintomática (que son subsidiarias para THS).
- Pacientes en tratamiento con THS que presenten efectos adversos ginecológicos que no se puedan solucionar en Atención Primaria.

8.4.3. Criterios de derivación a Traumatología

- Fractura vertebral osteoporótica aguda sintomática para valorar medidas ortopédicas o quirúrgicas.
- Fractura vertebral osteoporótica aguda sintomática que no cede al tratamiento en 4-6 semanas para valoración de vertebroplastia o cifoplastia. La

vertebroplastia y cifoplastia son dos procedimientos escasamente invasivos que se utilizan en la actualidad y que consisten en inyectar cemento en el cuerpo vertebral. Su papel no está definitivamente establecido.

- Fractura de cadera aguda.

8.4.4 Criterios de derivación a Rehabilitación

- Paciente osteoporótico, con fractura reciente, que haya finalizado su período de inmovilización y de cuidados traumatológicos, y que presente restricción funcional.

- Paciente osteoporótico, con fracturas y con dolor crónico incapacitante refractario a tratamiento farmacológico en el que se desee intentar un tratamiento específico de rehabilitación.

- Paciente osteoporótico sin fracturas en el que se observe falta de condición física, debilidad muscular, trastorno de la marcha, alteración postural del raquis, déficit del equilibrio o historia de caídas, que puedan ser mejorados con entrenamiento físico específico.

- Paciente en el que el médico de familia requiera (desee) un asesoramiento sobre uso de ortesis en el contexto de la osteoporosis.

9. Estado actual de la osteoporosis y el tratamiento con hormona tiroidea

Hace ya un siglo que Von Recklinghausen describió la afectación ósea de la tirotoxicosis. El hipertiroidismo es una de las enfermedades endocrinas clásicamente asociadas a osteoporosis. El efecto del hipertiroidismo sobre la remodelación y el metabolismo óseo ha sido bien caracterizado. Mundy y colaboradores¹⁸² demostraron en 1975 que las fracciones T_4 y T_3 pueden estimular directamente la resorción ósea in vitro. Además, el ciclo normal de remodelación ósea se reduce de 200 a 113 días, a expensas principalmente del período de formación con una falla para reponer el hueso. Tanto los marcadores de formación como los de resorción ósea pueden estar elevados.

Los pacientes con hipertiroidismo endógeno tienen una DMO disminuida en comparación con los controles eutiroideos. Se ha demostrado que el tratamiento produce un incremento significativo de la DMO trabecular¹⁵⁷.

La administración exógena de dosis supresivas de tiroxina puede tener un efecto negativo sobre la DMO. Diamond y colaboradores encontraron una disminución de la DMO en cuello femoral en mujeres pre y postmenopáusicas con carcinoma tiroideo tratadas con dosis supresivas de tiroxina; la disminución de DMO en la columna lumbar sólo fue significativa en las postmenopáusicas¹⁵⁸. Otros estudios controlados no evidencian alteraciones en la DMO con el tratamiento supresor^{159;160}. Deben considerarse ciertos factores como la dosis de tiroxina y los niveles de tirotrópina al analizar estos estudios con datos discordantes, además de tener en cuenta aspectos relacionados con el diseño de los estudios

La tiroxina induce un incremento del remodelado óseo, similar a lo producido por el hipertiroidismo endógeno; a los 6 meses se aprecian pérdidas significativas tanto del hueso trabecular como cortical. Hay aumento de la sensibilidad ósea a la PTH y a la vitamina D₃.

II OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Estimar la prevalencia de osteoporosis en pacientes tratados con hormona tiroidea.

2. Objetivos secundarios

1. Análisis de variables cuantitativas y cualitativas asociadas, como la edad, sexo, niveles de TSH y de T₄ libre, alteraciones ecográficas, niveles de colesterol total y sus fracciones (HDL-c y LDL-c), presencia de diabetes mellitus tipo I y tipo II, hipertensión arterial, dislipemia, eventos cardiovasculares, enfermedades autoinmunes.
2. Grados de osteoporosis según la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes tratados con terapia sustitutiva con hormona tiroidea.
3. Porcentaje de pacientes a los que se les administra tratamiento con L-tiroxina y qué indicación se ha tenido en cuenta.
4. Beneficios del tratamiento.
5. Control del paciente con osteoporosis en la consulta de Atención Primaria.

III METODOLOGIA

1. Material

1.1 Marco demográfico

1.1.1 Población de Castilla-La Mancha

De acuerdo con la renovación del Padrón de habitantes a 31 de Diciembre de 2001, la población de Castilla-La Mancha (CLM) es de 1.760.192 habitantes, habiendo experimentado un moderado crecimiento del 2,14% del último período 1986-1996. En el mismo período la población española creció el 2,98%¹³⁰.

La evolución del crecimiento no ha sido uniforme en las cinco provincias así, mientras Toledo, Albacete y Guadalajara presentan un saldo positivo, Ciudad Real y sobre todo Cuenca presentan una disminución en su número de habitantes.

Las proyecciones de población para el año 2005 expresan que solamente las provincias de Toledo y sobre todo Guadalajara mantienen una residencia de moderado crecimiento.

	1986	1996		2005(*)			
	Población total	Diferencia absoluta 1996-1986	Diferencia relativa 1996-1986	Población total	Diferencia absoluta 2005-1996	Diferencia relativa 2005-1996	Población total
Albacete	343.445	15.566	4,53	359.011	3.539	0,99	362.550
Ciudad Real	479.718	-1.049	-0,22	478.669	1.308	0,27	479.977
Cuenca	213.307	-11.597	-5,44	201.710	-7.823	-3,88	193.887
Guadalajara	146.687	10.568	7,20	157.255	17.872	11,36	175.127
Toledo	486.359	29.521	6,07	515.880	24.378	4,73	540.258
C-LM	1.669.516	43.009	2,58	1.712.525	39.274	2,29	1.751.799
España	38.536.531	1.132.859	2,94	39.669.390	21.553	0,05	39.690.943

Tabla XXII. Población absoluta y relativa comparativa entre España y Castilla-La Mancha, 1986, 1996 y 2005.

La evolución de la población de las cinco provincias de CLM de 1.986, 1.996 y su proyección al 2005 se observa en la tabla XXII, comparando con el total de Castilla-La Mancha y España. Exceptuando Cuenca, las diferencias tanto absolutas como relativas son positivas en el resto de las provincias. La pirámide de población de Castilla La-Mancha muestra las siguientes características:

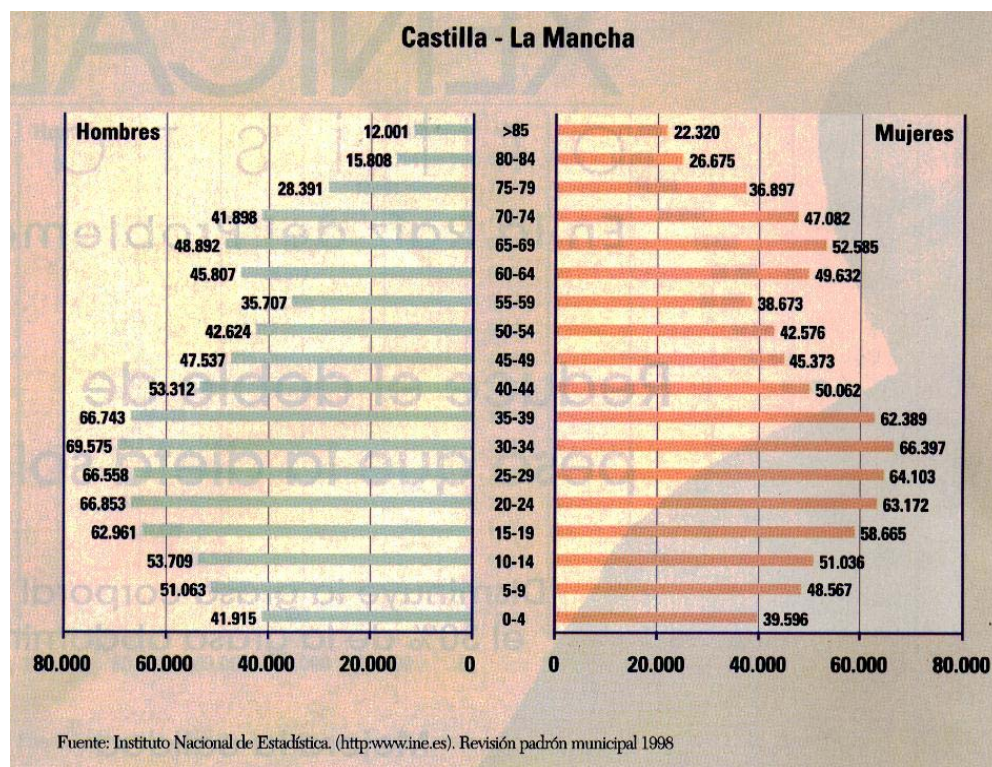


Figura 7. Pirámide de población en Castilla-La Mancha, ambos sexos.

En la pirámide se ven una base estrecha, consecuencia de la progresiva caída de la natalidad durante las dos últimas décadas.

Un ensanchamiento en los grupos de población de adultos jóvenes, coincidente con el incremento de la fecundidad de los años sesenta.

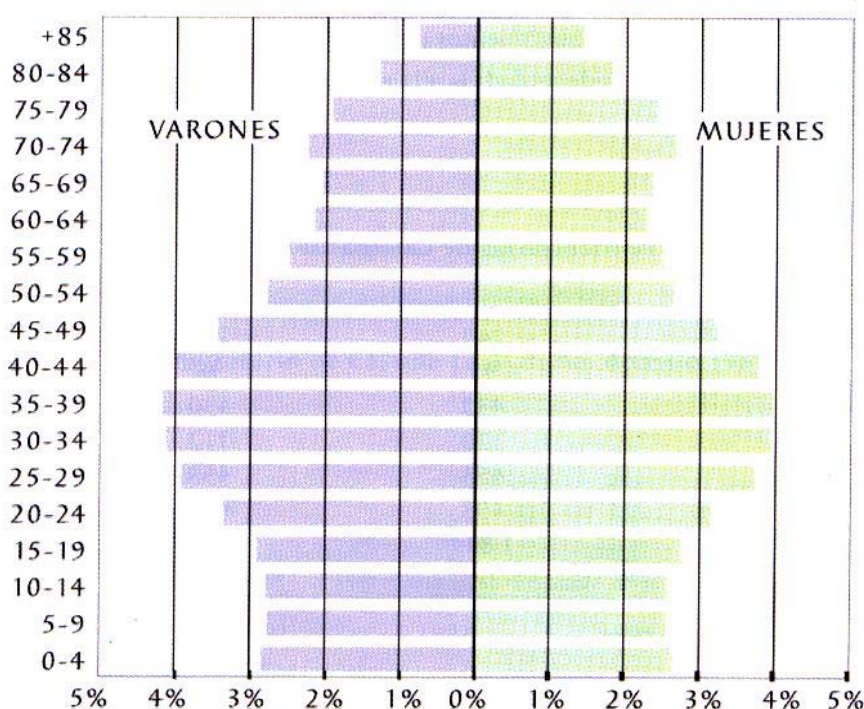
Una importante escotadura en el grupo de 40-59 años de edad, que se corresponde con la caída de natalidad de la posguerra civil y la emigración de las décadas de los cincuenta y de los sesenta.

Una cúspide ancha, reflejo de la baja mortalidad general y del progresivo envejecimiento de la población.

Las proyecciones de la población para el año 2005 expresan que se mantiene la tendencia al crecimiento poblacional moderado.

La pirámide de población prevista mantiene el estrechamiento de la base, consecuencia de la estabilización de la natalidad en las actuales cifras y el vértice que tiende a ensancharse como consecuencia del progresivo aumento de esperanza de vida de la población de Castilla-La Mancha.

Solamente las provincias de Toledo y sobre todo Guadalajara mantienen una tendencia de moderado crecimiento.

Pirámide de población Castilla-La Mancha, 2005

Fuente: INE, calculada a partir del censo de población de 1991. Publicación electrónica.

Figura 8. Pirámide de población Castilla-La Mancha 2005

La población de Castilla-La Mancha representa el 4,32% de la población española.

El tamaño de la población es desigual en las distintas provincias, de tal forma que seis de cada diez castellanomanchegos residen en dos provincias (Toledo y Ciudad Real), mientras que sólo dos de cada diez residen en otras dos (Cuenca y Guadalajara).

Cuando se analiza la densidad de población, es una característica relevante por la reducida densidad de población en CLM ($21,5 \text{ hab/Km}^2$), muy por debajo de la media nacional ($78,4 \text{ hab/Km}^2$) y de la Unión Europea ($146,7 \text{ hab/Km}^2$), Castilla La-Mancha es por ello la tercera región más despoblada de la Unión Europea, tras el Alentejo (Portugal) y las Highlands (Escocia).

El Instituto Nacional de Estadística muestra en el censo del 1 de noviembre de 2001 los siguientes datos de la comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha:

Castilla-La Mancha Provincia		Capital
Albacete	364.835	148.934
Ciudad Real	478.957	63.251
Cuenca	200.346	46.341
Guadalajara	174.999	68.248
Toledo	541.379	68382
Total	1.760.516	

Tabla XXIII. Población en Castilla-La Mancha

Saldo migratorio:

Castilla-La Mancha, desde mediados del siglo XX, cuando alcanza su techo demográfico de más de dos millones de habitantes, comienza un proceso de emigración (en el que sólo entre 1950 y 1979 pierde en términos absolutos más de 300.000 habitantes).

	1971-75	1976-81	1981-86	1986-91
Albacete	-22,9	-7,5	-2,4	-7,2
Castilla La Mancha	-130,7	-52,1	-5,9	-37,2

Tabla XXIV. Evolución del saldo migratorio (1971- 1991). Fuente: Consejería de Economía y Hacienda. Anuario Estadístico de Castilla-La Mancha 1990-1992

Esta tendencia se ha invertido y desde principios de la década de los noventa comienza un saldo migratorio positivo, de tal forma que en el decenio 1989-1999 presenta un saldo positivo de 19.066.

En el decenio 1989-1999, hacia Castilla la Mancha han inmigrado desde el extranjero 6.123 personas, de las que 2.827 eran españolas y 3.296 extranjeras.

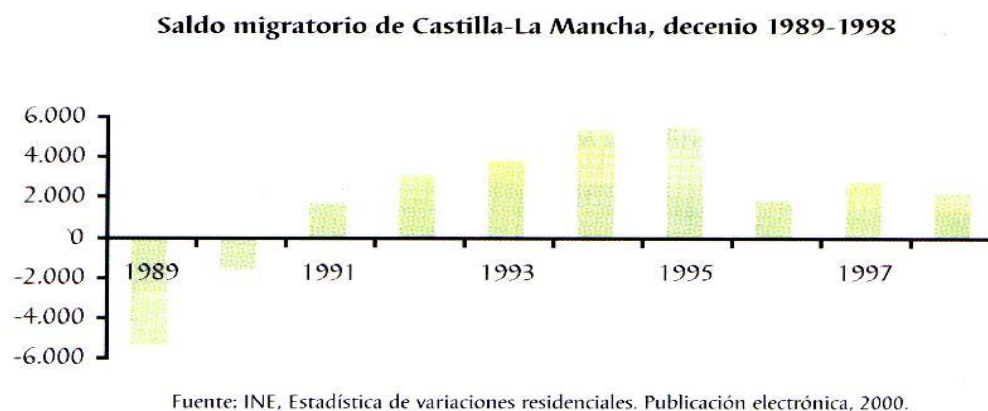


Figura 9. Saldo migratorio en Castilla-La Mancha, decenio 1989-1998.

1.1.2 Población de Albacete

Según el censo poblacional de 31 de diciembre de 2001, Albacete tiene 364.836 habitantes (20,96 % de la población de Castilla-La Mancha), con una densidad de 24,1 habitantes por Km², muy inferior a la media nacional, con 78,4 hab/Km². La población de Albacete es estacionaria, con dos períodos diferenciados:

- a) en el período 70-81 experimenta una ligera pérdida de población.
- b) en el período 81-91 se observa una recuperación de población, aunque menor a la pérdida en el período anterior.

Albacete tiene un total de 87 municipios, 309 núcleos y pedanías y 15 mancomunidades de municipios. Del total de población, aproximadamente el 95 % tiene una población menor de 10.000 habitantes, siendo un 15 % de éstos de ámbito rural, un 23,2 % semirrural y el 61,5 % urbana.

La estructura de la población, según la renovación del Patrón Municipal de habitantes, a 1 de mayo de 1996 es:

Grupo de edad	Albacete
0-14	65.603
15-64	234.170
65 y más años	59.238
Total	359.011

Tabla XXV. Distribución por edad.

La población relativa por grandes grupos de edad en 1996 (%) en Albacete es:

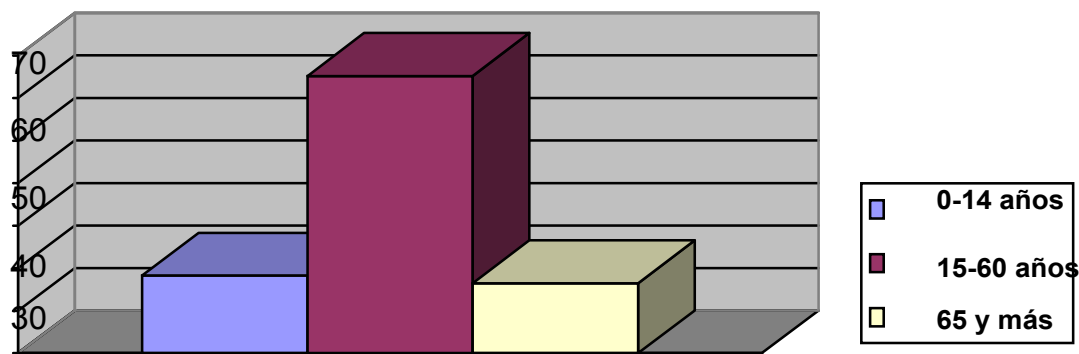


Figura 10. Distribución por grupos de edad

La pirámide de población muestra una base estrecha, debido a la reducción de la natalidad en la última década y un ensanchamiento de la pirámide en los grupos de adultos jóvenes, que coincide con el incremento de fecundidad de los años sesenta.

El crecimiento vegetativo en la provincia de Albacete se observa en la siguiente tabla:

Código	Población	Crecimiento vegetativo Año 1999
001	Abengibre	-5
002	Alatoz	0
003	Albacete	626
004	Albatana	-2
005	Alborea	-8
006	Alcadozo	-5
007	Alcalá del Júcar	-7
008	Alcaraz	-7
009	Almansa	26
010	Alpera	5
011	Ayna	12

012	Balazote	8
013	Balsa de Ves	-3
014	Ballesteros (El)	-2
015	Barrax	6
016	Bienservida	0
017	Bogarra	-9
018	Bonete	-1
019	Bonillo (El)	6
020	Carcelén	2
021	Casas de Juan Núñez	1
022	Casas de Lázaro	-5
023	Casas de Ves	17
024	Casas- Ibáñez	-8
025	Caudete	10
026	Cenizate	2
027	Corral-Rubio	5
028	Cotillas	0
029	Chinchilla de Monte-Aragón	14
030	Elche de la Sierra	-2
031	Férez	-7
032	Fuensanta	-1
033	Fuente-Álamo	12
034	Fuentealbilla	0
035	Gineta (La)	-13
036	Golosalvo	-1
037	Hellín	63
038	Herrera (La)	-3
039	Higueruela	2
040	Hoya-Gonzalo	-2

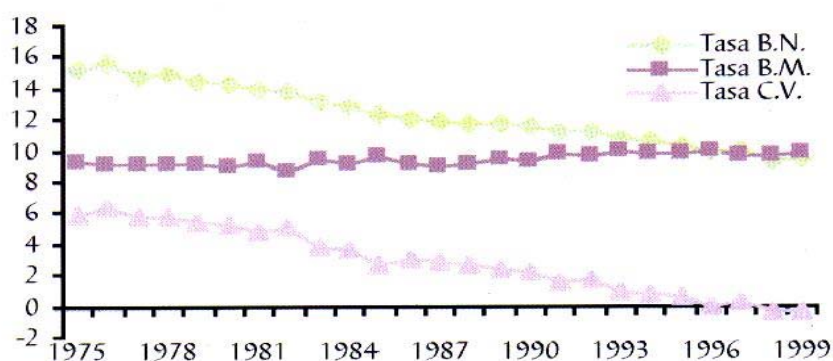
041	Jorquera	-3
042	Letur	-1
043	Lezuza	-1
044	Lietor	-13
045	Madrigueras	-11
046	Mahora	-12
047	Masegoso	0
048	Minaya	-3
049	Molinicos	-15
050	Montalvos	-2
051	Montealegre del Castillo	-9
052	Motilleja	-3
053	Munera	-2
054	Navas de Jorquera	-2
055	Nerpio	-2
056	Ontur	-3
057	Ossa de Montiel	12
058	Paterna del Madera	-5
059	Peñascosa	-2
061	Pétrola	-9
062	Povedilla	-9
063	Pozohondo	-9
064	Pozo-Lorente	-4
065	Pozuelo	1
066	Recueja (La)	-2
067	Riopar	-5
068	Robledo	-5
069	Roda (La)	12
070	Salobre	-4

071	San Pedro	0
072	Socovos	-9
073	Tarazona de la Mancha	30
074	Tobarra	-11
075	Valdeganga	-4
076	Vianos	6
077	Villa de Ves	-1
078	Villalgordo del Júcar	-3
079	Villamalea	22
080	Villapalacios	-5
081	Villarrobledo	77
082	Villatoya	-1
083	Villavaliante	-5
084	Villaverde de Guadalimar	-4
085	Viveros	-5
086	Yeste	-14

Tabla XXVI. Crecimiento vegetativo. Año 1.999. Fuente: Instituto Nacional de Estadística

En la tabla XXVII se expone la evolución de las tasas de mortalidad, natalidad y crecimiento vegetativo en Castilla-La Mancha de 1975 a 1999

Evolución de tasas brutas de mortalidad, natalidad y crecimiento vegetativo. Castilla-La Mancha 1975-1999



Fuente: INE, movimiento natural de la población. Años 1998 y 1999 provisionales.

Tabla XXVII. Evolución de tasas de mortalidad, natalidad y crecimiento vegetativo en Castilla La-Mancha 1975- 1999.

La tasa bruta de mortalidad por 1.000 habitantes en CLM en 2001 fue de 9,64 y en 1999 de 10,22.

La evolución sufrida desde 1975 al 2001, en la provincia de Albacete ha sido del 9,26 a 8,65 por 1000 habitantes y año. La tasa nacional ha sufrido un cambio de 8,36 a 8,91 en el mismo período de tiempo.

	1975	2001
Albacete	9,26	8,65
España	8,36	8,91

Tabla XXVIII: Tasa bruta de mortalidad por 1000 hab. /año

Los índices de envejecimiento de la población indican que existen unas cifras altas de envejecimiento en nuestra provincia. España, con un 17,04 % se considera como una población envejecida, superándose en más de 5 puntos la media nacional.

1.2 Análisis de los recursos sanitarios en CLM

El Decreto 13/94 de Ordenación Sanitaria en Castilla La Mancha establece la delimitación de siete Áreas de Salud: Albacete, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Mancha Centro, Talavera de la Reina y Toledo, y considera a éstas como estructuras fundamentales del sistema sanitario ^{131, 134}.

Posteriormente, la Orden de la Consejería de Sanidad de 12 de agosto de 1996 establece la delimitación de 187 Zonas de Salud, como estructuras básicas del sistema sanitario público en la Región.

Finalmente la Orden de 8 de enero de 2001 modifica el Mapa Sanitario de Castilla- La Mancha, modificación que afecta a aquellas Zonas de Salud a las que encuentra adscrita una población mayor de 25.000 habitantes, que por esta Orden son divididas en dos Zonas.

El primer nivel de asistencia al sistema público, es la Atención Primaria. Castilla-La Mancha se encuentra delimitada, territorialmente en 187 Zonas de Salud, de las cuales sólo 46 se consideran urbanas.

La población es atendida en 184 Centros de Salud y en 2.086 consultorios locales.

La atención urgente se atiende a través de 174 puntos de Atención Continuada.

En Albacete hay 35 Zonas de Salud, con 35 Centros de Salud, 154 Consultorios locales y 30 Puntos de Atención Continuada. Con fecha 08/01/2001 se crearon otras tres Zonas de Salud, así Albacete dispone en total de 38 Zonas de Salud.

La distribución de los recursos humanos (plantillas reales a 31 de diciembre de 2000) se representa en la siguiente tabla:

Personal sanitario	Albacete
Médicos	217
Pediatras	37
Enfermería	239
Aux. Enfermería	16
Personal no sanitario	
Aux. Administr.	67
Celadores	21
Personal de apoyo	
Matronas	13
Fisioterapeutas	10
Trab.Social	11
Odontólogos (Unidades SBD)	7

SBD: Salud Bucodental

Tabla XXIX. Distribución de los recursos humanos Albacete. Año 2000

En este nivel de Atención Primaria se encuentran integrados los sanitarios locales, escalas de médicos y enfermería, dependientes de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, en total 885 profesionales médicos y 624 ATS-DUE.

No han ejercido la opción de integrarse en el nuevo modelo 44 médicos (3,8%), 9 ATS-DUE, 10 pediatras (6,6 %) y 8 matronas (19,5 %). Estos por tanto permanecen prestando sus servicios de acuerdo con el modelo tradicional.

Los recursos humanos a nivel de Atención Especializada, en Albacete son 396 facultativos, incluidos especialistas de cupo y no incluidos médicos residentes. Los sanitarios no facultativos son 1.285 y los no sanitarios son 694, sumando en total 2.375.

A finales de 1999 se implantó en Castilla-La Mancha un Servicio para la Atención a las urgencias y emergencias, el 112. Así, en Albacete el número de vehículos es de tres UVIS móviles (Albacete, Almansa y Villarrobledo).

1.3 Estilos de vida en CLM

Los estilos de vida constituyen uno de los principales determinantes de la salud. Se determinan la alimentación y nutrición, la actividad física y el consumo de tabaco y alcohol.¹²

- ❖ La dieta de los albaceteños es hiperlipídica, hiperproteica e hipoglucémica, según la encuesta de presupuestos familiares 1980-81 y el Informe de Alimentación en España 1991-92, con datos referidos a la Región. Respecto a los hábitos alimentarios de la población, los estudios disponibles según la Encuesta Alimentaria de la población de Castilla-La Mancha en 1992 proporciona los siguientes resultados:
- ❖ Se mantiene la costumbre de un desayuno escaso.
- ❖ El consumo de productos frescos, concretamente en verduras, frutas y pescado tiende a aumentar, aunque parecen existir importantes diferencias entre el medio rural y urbano. Sin embargo, el consumo de hortalizas y frutas aún es inferior a la media nacional.
- ❖ En Albacete se consume bastante salazón, a la vez que se incrementa el consumo de alimentos de origen animal, con el consiguiente exceso de proteínas y grasas saturadas. Las carnes son las de cerdo y pollo.
- ❖ Disminuye el consumo de legumbres
- ❖ Se observa descenso continuado en el consumo de pan, arroz y cereales que es causa de déficit de carbohidratos asimilables y de fibra, aunque es bastante superior a la media de consumo de países industrializados.
- ❖ Cada vez es mayor el consumo de productos transformados, sobre todo en Albacete capital y ciudades más grandes, distinguiendo los siguientes grupos, en los derivados cárnicos tanto los tradicionales (jamones, productos curados..), como los de nueva implantación (hamburguesas y salchichas) de gran aceptación en la población infantil; las conservas de pescado; frutas y hortalizas en conserva o congeladas; galletas, bollería y pastelería con importante porcentaje de grasas saturadas en su composición; platos preparados y precocinados.
- ❖ El consumo de vino disminuye en beneficio de la cerveza y otras bebidas alcohólicas de mayor graduación, sobre todo en adolescentes.
- ❖ Cuando se analizan los hábitos tabáquicos por tramos de edad, se hallan los porcentajes más elevados del hábito de consumo en Castilla-La Mancha en el ramo de edad de 19-28 años (31,7 %) seguido del grupo de edad de 29-38 años (30,34 %).
- ❖ Por sexo, esta proporción se mantiene para los varones (32,63 % entre 19-28 años), y varía para las mujeres, donde la mayor proporción de fumadoras se da en el grupo etario de 29-38 años, con el 33,08 %.

	Castilla La Mancha			España		
	Varones	Mujeres	Ambos sexos	Varones	Mujeres	Ambos sexos
De 15 a 18 años	7,73	9,02	8,05	6,17	7,46	6,80
De 19 a 28 años	36,63	29,32	31,27	25,11	29,27	27,12
De 29 a 38 años	28,42	33,08	30,34	29,63	32,11	30,83
De 39 a 48 años	13,68	15,79	14,55	16,98	17,92	15,79
49 y más años	17,89	12,78	15,79	22,11	13,23	12,78

Fuente: encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas, 1999

Tabla XXX. Hábito tabáquico por grupos de edad y sexo, Castilla La Mancha y España.

En Castilla-La Mancha la edad media del hábito de fumar es menor conforme disminuye la edad, tendencia que se observa en ambos sexos. Las generaciones más jóvenes se inician antes en el hábito de fumar, con una edad media de inicio de 14,61 años.

	Varones	Mujeres
De 15 a 18 años	14,81	14,41
De 19 a 28 años	15,90	16,25
De 29 a 38 años	15,75	16,79
De 39 a 48 años	19,53	19,80
49 y más años	19,06	25,50

Fuente: encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas, 1999

Tabla XXXI. Edad de inicio del hábito de fumar, por sexo y grupo etario. Castilla La Mancha, 1999.

Según la misma encuesta, el porcentaje de fumadores de Albacete está por debajo de la media nacional. Respecto a la anterior encuesta, de 1987, ha habido un descenso importante en el porcentaje de fumadores. Mientras la prevalencia de fumadores en los varones muestra una tendencia decreciente, en las mujeres es creciente; se estima que el tabaco fue responsable del 16 % de la mortalidad en Albacete.

El alcohol es la droga que registra un mayor nivel de consumo entre la población de Castilla-La Mancha, un 92 % de la población investigada de 15 a 65 años declara haberla consumido alguna vez (86,90 % en la población española).

El número de bebedores diarios va incrementándose conforme aumenta la edad, registrándose los mayores consumos diarios en el grupo etario de 49 o más años.

La edad media en la que se inicia el consumo de alcohol es para la población de Castilla-La Mancha de 17,27 años (16,84 años en el resto de España), iniciándose casi dos años antes los varones (16,39 años) que las mujeres (18,33 años). Y al igual que ocurre con el inicio del hábito tabáquico, las generaciones más jóvenes se inician en edades más tempranas en el consumo de alcohol.

El consumo de tranquilizantes sin prescripción médica en los últimos doce meses alcanzó al 1,6 % de la población de Castilla-La Mancha frente al 2,05 % en España. La edad media de inicio de este consumo es de 36,55 años en la Región (26,71 años en España).

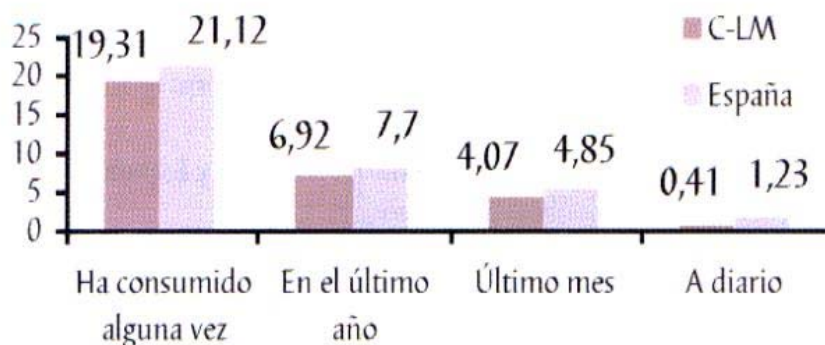
	Castilla La Mancha	España
De 15 a 18 años	14,69	14,70
De 19 a 28 años	16,05	15,92
De 29 a 38 años	16,83	16,83
De 39 a 48 años	17,61	17,26
49 y más años	19,52	18,77

Fuente: encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas, 1999

Tabla XXXII. Edad Media del inicio de consumo de alcohol, Castilla La Mancha y España.

Dentro del grupo de drogas ilegales, el cannabis es la sustancia que mayor consumo presenta, 19,31 % de los castellano-manchegos manifiesta haberla consumido alguna vez (21,12 % en España); con diferencias importantes de género, el 25,20 % de los varones frente al 13,41 % de las mujeres.

**Prevalencia de consumo de cannabis, población de 15-65 años.
Castilla-La Mancha y España, 1999**



Fuente: Encuesta domiciliaria sobre consumo de drogas, 1999.

**Figura 12. Prevalencia de consumo de cannabis, población de 15-65 años.
Castilla-La Mancha y España, 1999.**

En cuanto al ejercicio físico, según los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud en 2001, casi el 50 % de la población se manifiesta sedentaria (el 14 % de los hombres y el 52 % de las mujeres). Por grupos de edad, el 38 % de los jóvenes y el 53 % de los mayores son sedentarios. El problema afecta en especial a las mujeres jóvenes, donde el 50% reconoce que no practica actividad física, y a las mujeres de más de 65 años, con un 62 % de inactividad física.

2 Pacientes y métodos

2.1 Pacientes

Se han revisado retrospectivamente las Historias Clínicas de todos los pacientes incluidos en la muestra durante el período comprendido entre junio de 2005 a enero de 2006. En todos los casos se analizaron los siguientes parámetros:

I. Datos generales:

- Edad
- Sexo

II. Antecedentes familiares

- Antecedentes familiares de patología tiroidea
- Antecedentes familiares de otras enfermedades

III. Antecedentes personales

- Enfermedad cardiovascular
 - Cardiopatía isquémica
 - Insuficiencia cardíaca
 - Cardiopatía valvular
 - Otras
- Enfermedad pulmonar
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Asma
- Enfermedad autoinmune
- Patología gineco-obstétrica
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Sobrepeso/obesidad. Cálculo del índice de masa corporal (IMC): peso (kg)/talla (m²)
- Alteraciones hematológicas
- Patología psiquiátrica.
 - Trastorno por depresión
 - Trastorno por ansiedad
 - Trastorno adaptativo mixto
 - Trastorno de personalidad
 - Otros

IV. Datos de laboratorio

- Niveles de TSH (Hormona tiroestimulante hipofisaria)
- Niveles de T4 libre (tiroxina libre)
- Presencia o no de ACTPO (Anticuerpos antiperoxidasa)

- Niveles de colesterol total
- Niveles de fracciones de colesterol (HDL-c y LDL-c)

V. Estudio de imagen (Ecografía)

- Bocio
- Tiroides multinodular
- Nódulo tiroideo
- Otras

VI. Datos clínicos

- Motivo por el cual se solicita la determinación de hormonas tiroideas (síntomas y / o signos)
- Tratamiento

VII. Seguimiento

- Años de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (HS)
- Derivación a especialista
- Necesidad de prescribir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (Levothroid®, Eutirox®)
- Evolución
- Porcentaje de pacientes que han desarrollado un hipotiroidismo clínico

VIII. Datos densitómetro:

- Z score
- T Score

2.2 Descripción del Centro de Salud

El Centro de Salud Zona VII está ubicado en la zona urbana de la ciudad de Albacete, o sea al Norte de la ciudad.

En cuanto a su estructura, presenta: una planta baja donde está ubicada la zona administrativa, dos consulat de Salud Bucodental, Consulta de extracciones de sangre y Consulta de enfermería no programada.

En la primera planta se ubican 12 Consultas de Atención Primaria (3 de Pediatría y 6 de Enfermería), 3 consultas de Medicina de Familia.

En la segunda planta también 12 Consultas de Atención Primaria (6 de Medicina de Familia y 6 de Enfermería), despacho de la Asistente Social, biblioteca, dos salas de reuniones donde se imparten los cursos de formación para personal sanitario y no sanitario del Área de Salud de Albacete.

Hay adscritos dos hospitales de referencia, uno el Hospital General Universitario y otro el Hospital Nuestra Señora del Perpetuo Socorro, ambos ubicados en el área urbana de Albacete.

Se estima que la población estable de esta Zona de Salud es de unas 20.000 personas.

2.3 Métodos

2.3.1 Tamaño de la muestra

Se determina una muestra de 112 pacientes, recogidos de forma aleatoria y consecutiva, asumiendo un índice de confianza del 95%.

Los requisitos indispensables para pertenecer a la muestra son ser mayores de 14 años y presentar en la analítica una determinación del nivel de TSH 4,5 μ U/ml y niveles de T₄ libre en el rango de la normalidad (0,8-1,2 ng/dl) y estar en tratamiento con hormona tiroidea sustitutiva.

2.3.2 Cuestionario

Una vez seleccionada la muestra se les citaba para cumplimentar el cuestionario clínico y realizarles la densitometría ósea con aparato validado



Figura 13. Densitómetro utilizado: CALSCAN, TECNOLOGIA DXL Densitómetro portátil con tecnología DXL de última generación.

2.3.3 Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realiza en frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.

En la comparación de los datos cualitativos entre los grupos, se utilizó el test de Chi- cuadrado y las tablas de contingencia reagrupando los porcentajes de varias variables (TSH, colesterol total, HDL-c, LDL-c).

Todas las pruebas estadísticas consideran como valores significativos, aquellos con p inferiores a 0,05.

IV. RESULTADOS

Se han estudiado 112 casos diagnosticados de hipotiroidismo subclínico, en el rango de edad que oscila entre los 14 y los 65 años, ambos incluidos.

Como ya se ha comentado, si en este período se estimaron unas 1040 consultas, esto supone que en una consulta de Atención Primaria habría una incidencia aproximada de un 5% de casos nuevos en un período de 6 meses.

1. Perfil del hipotiroideo subclínico

La edad media de diagnóstico fue de 42,5 años, con un rango que abarca de 14-65. De dichos pacientes, se estudiaron a un total de 88,5% mujeres y 11,5% hombres.

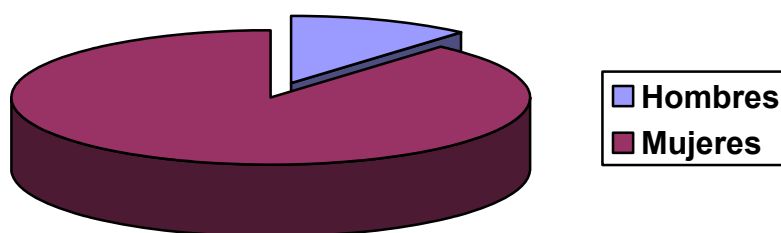


Figura 14 – Procentajes de hipotiroidismo subclínico

2. Motivos de la consulta

Los motivos de consulta que nos llevaron al diagnóstico fueron:

- Alteraciones ponderales (3,8%),
- Causas ginecológicas (11,5%),
- Sintomatología depresiva (5,8%)
- Alopecia (5,8%)
- Dolores osteomusculares (11,5%)
- Astenia-Mareo inespecífico (30,8%)

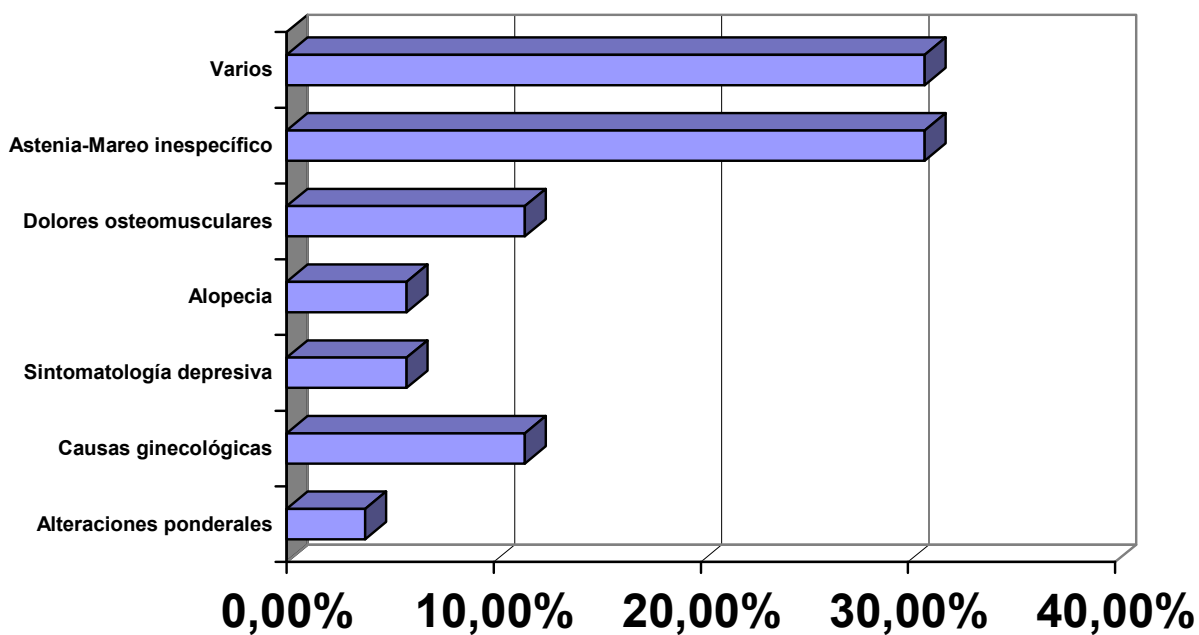


Figura 15 – Motivos de la consulta

Entre los sujetos estudiados, eran fumadores el 32,7%, mientras que no fumadores el 67,3%.

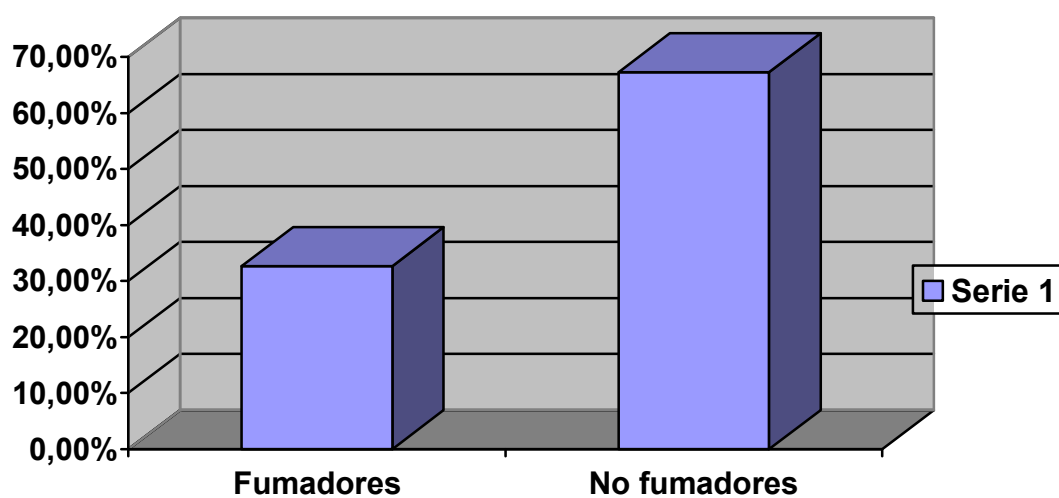


Figura 16.- Hábito de Fumar.

3. Hipotiroidismo y factores de riesgo cardiovascular

No se halló una historia documentada de factores de riesgo cardiovascular conocido en un 81,1% de los sujetos estudiados. Por el contrario, entre los factores de riesgo cardiovascular conocidos se encontraron: diabetes mellitus controlada en un 1,9%, diabetes mellitus no controlada en un 3,8%, hipertensión controlada en un 5,7%, Alteraciones lipídicas en un 1,9%. Se detectó la coexistencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular conocidos en un 5,7% de pacientes.

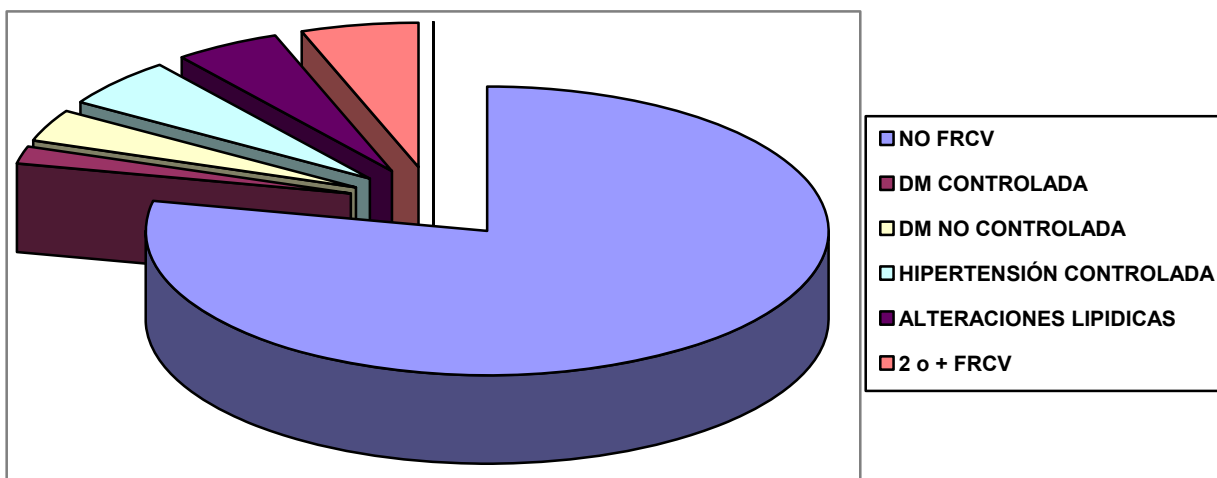


Figura 17. Factores de riesgo

4. Datos de la exploración física y analítica

En cuanto a los parámetros antropométricos, se trata de pacientes con un peso medio de 56,35 kg (rango 45-104), talla media fue de 1,62 m (rango 45-104) e I.M.C. medio de 25,67 kg/m² (rango 18,02- 35,49).

La tensión arterial sistólica media fue de 119,75 mm Hg (rango 95-149), mientras que la diastólica fue 71,86 mm Hg (rango 50-95).

La glucemia basal media fue 87,71 mg/dl (rango 63-189).

El colesterol medio fue 193,92 mg/dl (rango 101-300), con un HDL medio de 63,34 mg/dl (rango 23-95), un LDL medio de 109,78 mg/dl (rango 39-1729).

La TSH media fue de 6,67 μ U/ml (rango 4,31-11,15) con una T₄ media de 1,09 ng/dl (rango 0,63-1,66).

5. Riesgo cardiovascular estimado

El Score fue > 5 en un 5,7% de pacientes; de 0 en un 73,6%; de 1 en un 13,2% de pacientes y de 2 en un 7,5%.

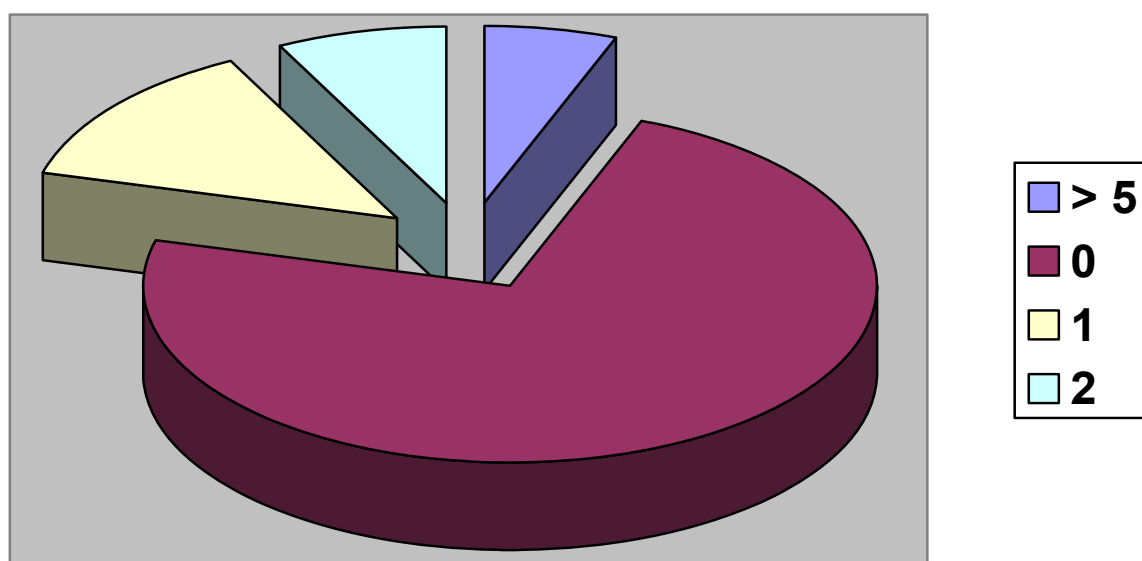


Figura 18. Cálculo de riesgo cardiovascular

6. Relación entre hipotiroidismo subclínico y osteoporosis:

De los 112 pacientes, el 67% tenían algún tipo de pérdida ósea, de los que un 86% era osteopenia y solo un 14% osteoporosis.

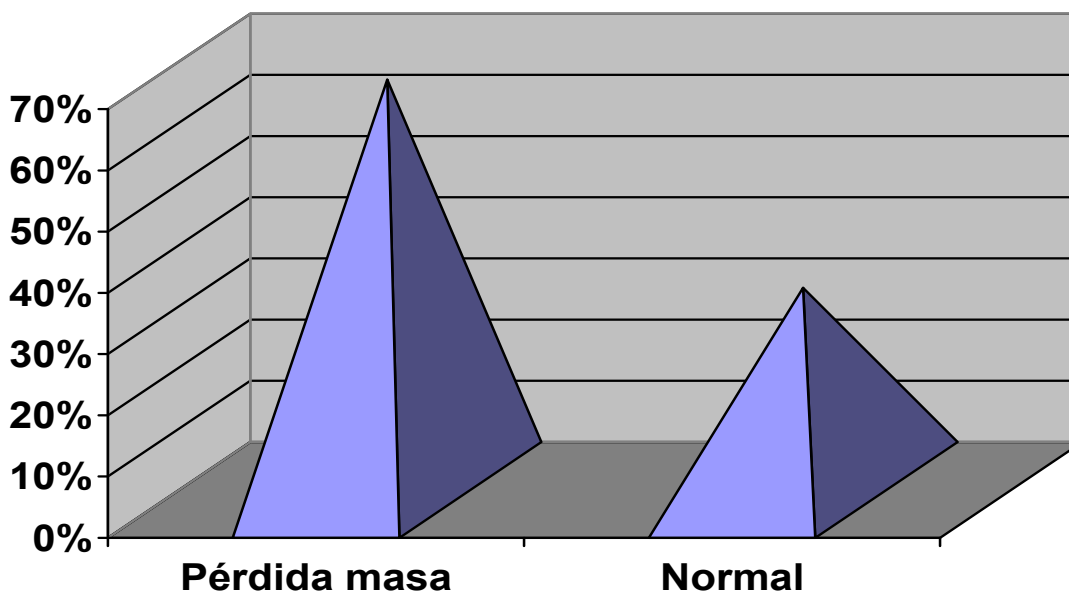


Figura 19. Pérdida de masa ósea

De los pacientes con defecto en masa ósea un 56% eran mujeres.

En cuanto al tratamiento con hormonas tiroideas, el 23% tomaban 50 mg/día, el 60% tomaba 100 mg/día y el 12% 150 mg/día o más.

El 61% llevaba entre 5 y 10 años con tratamiento, el 19,5% menos de 5 años y otro 19,5% más de 10 años.

7. Relación de variables

La asociación entre TSH y sexo obtenida se aproximó a la significación estadística, con $p = 0,08$ ($p < 0,05$). Por ese motivo, podríamos asumir que el sexo es una variable que podría ser dependiente de la TSH. De hecho, observando los datos obtenidos, la TSH no se distribuye igual entre sexos, ya que hay un predominio en el sexo femenino independientemente del rango de TSH en que nos encontremos. Si bien es cierto que, como se ha comentado anteriormente, el 88,5% de los pacientes de nuestro estudio fueron mujeres.

En cuanto a la asociación de TSH y edad, se obtuvo un resultado próximo a la significación estadística, resultando $p = 0,005$ ($p < 0,05$), con lo cual se podría asumir que la TSH es una variable dependiente de la edad. Si bien, hay que considerar que los sujetos de nuestra muestra eran relativamente jóvenes, con una edad media de 42,5 años, como ya se ha reseñado.

No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre la TSH y el Índice de Masa Corporal (IMC), encontrándose la mayoría de los pacientes en un IMC normal (hasta 25), independientemente de los valores de TSH que se estimaran. Encontramos asimismo, 15 pacientes en rango de sobrepeso (IMC 25-30) y 6 pacientes en rango de obesidad (IMC>30).

En cuanto a la asociación de TSH y colesterol (estimado en dos rangos, uno hasta 220 mg/dl y otro > 20 mg/dl) se obtuvo una asociación próxima a la significación estadística, con $p = 0,056$ ($p < 0,05$).

Con el resto del perfil lipídico no se halló una asociación estadísticamente significativa. Obteniendo en la asociación independiente de LDL, HDL y triglicéridos con TSH una $p > 0,05$. A esto hay que comentar, que se encontró una relación entre TSH elevada y aumento de LDL y triglicéridos próxima a la significación estadística, con $p = 0,08$.

Con respecto a la asociación de TSH con la glucemia basal, se halló un predominio de glucemias basales no alteradas (hasta 110) independientemente del rango de TSH, no hallándose tampoco una relación estadísticamente significativa.

Se ha establecido una relación estadísticamente significativa en cuanto a la asociación entre TSH y nivel medio de T_4 libre, con significación estadística, $p = 0,04$ ($p > 0,05$). Comprobándose así el mecanismo de feedback que regula la fisiología tiroidea.

Respecto a las cifras de tensión arterial diastólica, se hallaron en la mayoría de paciente rangos de tensión arterial diastólica menores de 90mmHg, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre TSH alterada y tener TAD normal ($p < 0,05$), que también se observa en la tensión arterial sistólica, hallándose un predominio de pacientes con cifras menores de 140 mmHg, frente a los que presentaban valores superiores.

En cuanto a los parámetros óseos se puede observar que el grado de pérdida de masa ósea está relacionada significativamente con el sexo ($p > 0,05$) y los años de tratamiento del hipotiroidismo ($p > 0,039$). Sin embargo, no tiene relación con la dosis de hormona tiroidea que toma ni con los niveles de TSH o T_4 que presenta.

Se ha visto relación estadísticamente significativa entre el grado de masa ósea y la variable Z score, lo que valora a ésta como buena indicativa del diagnóstico.

V. DISCUSIÓN

Hipotiroidismo subclínico es definido por los expertos como una condición de falla tiroidea moderada caracterizada por niveles normales de T_4 y T_3 con concentraciones séricas moderadamente elevadas de TSH entre 5 y 10 mU x litro^{151,154}.

El mayor acceso a exámenes serológicos de TSH ha dado como resultado un aumento en el número de pacientes con función tiroidea anormal, pero no necesariamente sintomáticos. Esto ha llevado a una serie de controversias entre los expertos con respecto al manejo y diagnóstico de estos pacientes^{155,156}. El hipotiroidismo subclínico es una condición frecuente, especialmente en la edad media de la vida y adultos mayores. La prevalencia comunicada es de 3,9 a 6,5% en estudios extranjeros^{4,5} y 5,6% en nuestro país⁶.

La definición de hipotiroidismo subclínico estricta asocia la ausencia de síntomas. En base a nuestro estudio, podría afirmarse que esta entidad muestra un cuadro clínico insidioso que lleva al paciente a consultar y, consecuentemente, al profesional a solicitar una determinación analítica.

Analizando los resultados obtenidos, podemos observar como “síntomas” de esta entidad alteraciones ponderales, causas ginecológicas diversas (alteraciones en la duración y la cantidad del ciclo, infertilidad), sintomatología depresiva, alopecia, dolores osteomusculares, astenia-mareo inespecífico, son los motivos de consulta previa a la petición de TSH.

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en nuestro medio 5%, está en concordancia con otros estudios realizados^{9,10}.

Con respecto a los síntomas de la esfera cognitiva, algunos artículos psiquiátricos nos han mostrado la correlación existente entre las formas subclínicas de hipotiroidismo y los trastornos afectivos. Concretamente con estados depresivos y/o hipomanía y trastornos bipolares. De hecho, se ha observado una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 10-15% en los pacientes diagnosticados de depresión, siendo la susceptibilidad mayor en pacientes diagnosticados de depresión, siendo la susceptibilidad mayor en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa elevados. En depresiones resistentes, la prevalencia de esta entidad aumenta incluso hasta el 52%, según algunos autores^{12,15}. Por ello, se postula que puede disminuir el umbral y favorecer la aparición de una depresión y que debe descartarse cuando la terapia antidepresiva no logra los resultados esperados^{21,26,34}.

En nuestro estudio es reseñable que la astenia-mareo inespecífico y la sintomatología depresiva suman un 36,6% de los motivos de consulta por los que se pide una analítica que deriva en diagnósticos de hipotiroidismo subclínico, constituyendo juntas el motivo más frecuente que nos lleva a solicitar dicha prueba. Sin embargo, hay que reseñar que se ha abordado superficialmente su posible asociación con alteraciones en la esfera psiquiátrica en cuanto a los síntomas que nos llevan a pedir un estudio, no determinándose una asociación más precisa con este tipo de patologías.

En cuanto a las alteraciones lipídicas, los datos recogidos en la bibliografía revisada son contradictorios^{26,32}. La mayoría de los estudios que existen sobre hipotiroidismo subclínico intentan determinar su repercusión sobre los lípidos séricos, e indirectamente su influencia en la etiología de cardiopatía isquémica (con factor independiente para el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas^{22,24}). En estudios revisados, se han observado alteraciones de LDL únicamente con TSH superiores a 12 $\mu\text{U/ml}$, o bien una reducción simultánea de HDL y LDL con respecto a TSH, o simplemente una reducción de HDL. Sin embargo, otros estudios no evidencian alteraciones lipídicas en relación con la TSH^{25,27}. Estos efectos contribuyen a que se promueva el *screening* y tratamiento del hipotiroidismo subclínico, ya que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular^{45,49}.

En nuestro análisis, se muestra una asociación significativa entre TSH elevada y el incremento del colesterol total, apreciándose una asociación próxima a la significación estadística con las fracciones LDL y HDL y con los triglicéridos. Los resultados obtenidos, son similares a los de un estudio realizado en nuestro medio, en el que también se evidenció un aumento de las cifras de colesterol total sin incremento en el resto de los parámetros del perfil lipídico.

En cuanto al riesgo cardiovascular, en estudios previos se ha señalado un incremento relativo del riesgo de presentar coronariopatía en mujeres con TSH elevada, a pesar de observarse niveles bajos de colesterol sérico. El estudio Róterdam^{114,115} confirma que esta entidad es un potente indicador de riesgo cardiovascular en mujeres de edad avanzada. Dicho estudio, con diseño de corte transversal abarcó una muestra aleatoria de 1149 mujeres con edad media de 68,9 años, encontró un mayor riesgo de aterosclerosis y de infarto agudo de miocardio en la subpoblación con hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo subclínico provoca cambios en la función cardiovascular en forma similar, aunque menos marcado, que aquellas que se producen en pacientes con hipotiroidismo manifiesto. Tanto alteraciones de la presión arterial diastólica en reposo como en esfuerzo, es la anomalía cardíaca más consistente en los pacientes con hipotiroidismo subclínico, y también en aquellos que tienen niveles ligeramente elevados de TSH ($> 6 \text{ mUI / L}$).

Además, la falla leve de la tiroides puede aumentar la presión arterial diastólica como consecuencia del aumento de la resistencia vascular sistémica. La restauración del eutiroidismo (nivel normal de la TSH) mediante reemplazo con levotiroxina es capaz de mejorar en general todas estas anomalías^{58,61}.

Estudios clínicos tempranos y autopsias han sugerido una asociación entre hipotiroidismo subclínico y cardiopatía coronaria. Esto, posteriormente ha sido confirmado por algunos estudios, aunque no por todos^{73,75}.

Parámetros de coagulación alterados, elevación de niveles de lipoproteína (a), y la inflamación crónica de bajo grado se consideran para unirse con la hipercolesterolemia de los pacientes no tratados con hipotiroidismo subclínico para mejorar el riesgo cardiovascular isquémico.

En nuestros pacientes, al tratarse de una población de edad media en torno a los 42,5 años, y no ser una población de edad avanzada, se ha objetivado un riesgo de presentar un evento cardiovascular mortal de 0% a 10 años en la mayoría de los pacientes, estimado por el método Score. No hay que subestimar un riesgo resultante igual o superior a 5 en un 5,7% de nuestros pacientes. En la 2ª parte del estudio queremos averiguar si el RCV es superior en estos pacientes, comparándola con un grupo control de población normal. Asimismo, sería interesante hacer un seguimiento de la población estudiada a largo plazo para comprobar si se cumple nuestro pronóstico con respecto al riesgo cardiovascular estimado. Por último, pero no menos importante, cabría estimar el riesgo cardiovascular en hipotiroides subclínicos de edad más avanzada para comprobar si sigue prevaleciendo un Score bajo cuando se añaden más factores de riesgo cardiovascular.

Por otro lado, hay estudios^{81,82} que han analizado parámetros hemodinámicos, como la función ventricular diastólica en reposo y la sistólica en ejercicio, y han determinado que se encuentran alteradas en el hipotiroidismo subclínico, registrándose además la presencia de deterioro endotelial como marcador de aterosclerosis. Dichos hallazgos son más evidentes durante el ejercicio y en pacientes con mayor elevación de TSH sérica y algunos autores^{81,84} han demostrado que los pacientes con un intervalo sistólico aumentado mejoraban con tratamiento con levotiroxina, incrementándose también la fracción de eyección en pacientes tratados. Hasta el momento, no se dispone de estudios a largo plazo y diseñados para evidenciar que el hipotiroidismo subclínico sea un factor de riesgo cardiovascular independiente^{72,76}.

Nuestro estudio está orientado a determinar si los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan un mayor riesgo cardiovascular y buscar otras asociaciones de esta entidad que están descritas en artículos revisados de la literatura^{85,86}, tales como efectos deletéreos sobre la masa ósea determinados por densitometría ósea en pacientes tratados con tiroxina.

Dejando a un lado el diagnóstico de esta entidad y su implicación con otras patologías hay que comentar con respecto al tratamiento de esta entidad que hay autores que abogan por un tratamiento precoz en pacientes sintomáticos^{86,90}, pero el consenso común parece ser que primero habría que hacer una valoración para determinar qué pacientes tienen una de las tres indicaciones de tratamiento establecidas: una potencial reversibilidad de los síntomas, una potencial reversibilidad de la hipercolesterolemia, o un elevado riesgo de progresión hacia un hipotiroidismo establecido (edad avanzada, cifras de TSH superiores a 10 μ U/l, o la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes).

Aunque a dosis adecuadas la tiroxina es un tratamiento muy seguro, antes de comenzar con el tratamiento hay que considerar los posibles efectos adversos de la restauración del eutiroidismo, como la exacerbación de una cardiopatía isquémica o la producción de una insuficiencia adrenal aguda. Sin embargo, hay que vigilar que la dosis sea correcta, ya que un exceso puede conducir a una disminución de la densidad mineral ósea, al desencadenamiento de arritmias auriculares y a la precipitación de un *angor pectoris*. Aunque ninguna complicación se ha descrito actualmente en este sentido, los pacientes con enfermedad coronaria deberían recibir inicialmente una menor dosis de levotiroxina,

normalmente de 12,5 a 25 µg al día, debiéndose reevaluar en 4 a 6 semanas según determinaciones seriadas de TSH y la valoración clínica. No con elevación de la TSH y T₄ normal ya que los efectos adversos de la tiroxina superan a los beneficios en los pacientes con hipotiroidismo subclínico programados para una cirugía urgente o semielectiva o métodos invasivos, no se deben retrasar estas intervenciones ya que no se ha demostrado que tengan mayor riesgo de complicaciones o mortalidad, incluso en el hipotiroidismo establecido. La reposición de hormona tiroidea no ha mostrado ningún efecto adverso sobre la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas correctamente tratadas¹⁶⁸.

La dosis de reposición completa se puede estimar utilizando como referencia 1,6 µg/kg/d. Sin embargo, la dosis es diferente según la edad. Los niños pueden necesitar 3.8 µg/kg/d, mientras que el anciano generalmente requiere un 50% menos de la dosis habitual del adulto. En los pacientes mayores de 70 años, la dosis inicial debería ser de 25 µg/d, con incrementos de 25 µg/d cada 4 a 8 semanas hasta que se normalicen las cifras de TSH.

Se debe realizar un seguimiento adecuado, con determinación periódica de TSH, solicitando nuevos niveles de TSH a las cuatro semanas de haberse realizado cualquier ajuste en la dosis de T₄ y en los pacientes clínicamente estables al menos una vez al año. Como el hipotiroidismo subclínico no siempre es permanente, se podrá considerar una futura interrupción del tratamiento de forma voluntaria en ciertos grupos de pacientes.

Las enfermedades tiroideas son patologías endocrinas clásicamente asociadas a osteoporosis. El efecto del hipertiroidismo sobre la remodelación y el metabolismo óseo ha sido bien caracterizado. Mundy y colaboradores¹⁸² demostraron en 1975 que las fracciones T₄ y T₃ pueden estimular directamente la resorción ósea *in vitro*.

La relación entre masa ósea y situación funcional tiroidea es un tema de la mayor importancia y controvertido en la actualidad. Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo durante la infancia así como para el mantenimiento del hueso en la edad adulta. En el niño con hipotiroidismo se aprecia un retraso del crecimiento, con disgenesia epifisaria y retraso de la maduración ósea; y en adultos se prolongan las fases del recambio óseo, con reducción de la actividad osteoblástica e incremento del grosor del hueso cortical. Sin embargo, los efectos más acusados de las hormonas tiroideas, sobre el hueso, en la edad adulta, se aprecian en el hipertiroidismo. El hipertiroidismo es una patología muy frecuente, con una prevalencia del 2% en mujeres y del 0,2% en varones, apreciándose que a pesar del tratamiento, a largo plazo, la ratio de mortalidad se incrementa en este grupo de población a 2,9, como consecuencia de las secuelas de fracturas de cuello de fémur²⁰. En una revisión de las consecuencias del hipertiroidismo sobre el hueso, se apreciaba que el 8% de los pacientes tenían enfermedad ósea sintomática, todas mujeres, la mayoría postmenopáusicas, de las cuales un 65 % tenían dolor óseo intenso o evidencias de fracturas y hasta el 75 % habían estado tirotóxicas menos de 1 año^{158,163}.

El mecanismo patogénico de la afectación ósea en el hipertiroidismo se basa en el incremento, tanto del número como de velocidad de recambio, de las unidades de recambio óseo; así están incrementadas las actividades osteoclástica

y osteoblástica, con una reducción del tiempo del ciclo de remodelado del 50% y aumento de la frecuencia de activación de las unidades. Estos cambios conducen a un desacoplamiento entre resorción y formación, con el resultado neto de pérdida de hueso mineralizado, en cantidad variable dependiendo de factores como el sexo, función menstrual, gravedad de la enfermedad tiroidea y suma de otros factores de riesgo de osteoporosis^{164,166}.

En la actualidad existen pocas dudas sobre el efecto deletéreo del hipertiroidismo sobre el hueso, pero persiste la controversia en dos situaciones que vamos a analizar con más detalle, por su frecuencia y por las implicaciones clínicas que comportan: hipertiroidismo subclínico y tratamiento crónico con hormonas tiroideas.

Las mejoras técnicas han permitido disponer de determinaciones cada vez más sensibles de los niveles de la hormona tirotrópica (TSH), que son un fiel indicador de la actividad tisular de la hormona tiroidea (HT), de forma que si sus niveles están suprimidos, aunque todavía los de HT se mantengan dentro de límites normales, podemos hablar de que existe un cierto grado de hipertiroidismo tisular, situación clínica conocida como hipertiroidismo subclínico, con una prevalencia del 1%, que progresa a hipertiroidismo franco aproximadamente en el 5% de los casos cada año. Teniendo en cuenta que la pérdida de masa ósea, secundaria al hipertiroidismo, es sólo parcialmente reversible, parece lógico que deberíamos tratar esta situación lo antes posible, si se demuestra que ya está alterando el metabolismo óseo. La controversia persiste, ya que los primeros trabajos demostraban que existía un incremento del recambio óseo, en el hipertiroidismo subclínico; sin embargo, en un trabajo reciente, en el que se examinaban las correlaciones de TSH con la densidad mineral ósea durante un período de seguimiento de 4 a 6 años, no se consiguió demostrar ninguna diferencia entre los grupos con TSH suprimida, normal o elevada^{167,168}; no obstante, en otro estudio sí se ha confirmado que las pacientes tratadas para mantener el eutiroidismo conservaban la densidad ósea en la columna y cadera, respecto a las no tratadas que seguían con un descenso del 2% anual¹⁶⁹. A pesar de la controversia, la tendencia más extendida hoy día, es la de tratar el hipertiroidismo subclínico precozmente, no sólo por sus posibles repercusiones óseas, sino también por los riesgos cardiovasculares que comporta, como, por ejemplo, la mayor incidencia de arritmias del tipo de la fibrilación auricular²⁵.

El tratamiento crónico con hormonas tiroideas y su relación con la osteoporosis, objetivo de este estudio, es uno de los temas que más trabajos ha suscitado en los últimos años. En este caso debemos centrarnos en dos objetivos terapéuticos claramente diferenciados: el tratamiento supresor con hormonas tiroideas (objetivo suprimir los niveles de TSH, por ejemplo el tratamiento utilizado, tras la cirugía y el radiyodo, en los carcinomas diferenciados de tiroides) y tratamiento sustitutivo (objetivo normalizar los niveles de TSH; por ejemplo, el utilizado en el hipotiroidismo primario autoinmune). Con el tratamiento supresor mantenemos al paciente en situación de hipertiroidismo subclínico, apreciándose en la mayoría de trabajos un recambio óseo acelerado. Un metaanálisis reciente que incluía a 1.250 pacientes de 41 estudios, estratificando los pacientes de acuerdo al sexo, estado menopáusico, dosis de HT y lugar anatómico en el que se hizo la densitometría, y excluyendo a los que habían padecido hipertiroidismo

previo, concluyó que el tratamiento supresor provocaba una pérdida significativa de masa ósea en columna lumbar y caderas, sólo en mujeres posmenopáusicas, con un efecto más acusado en el hueso cortical. La pérdida era menor de 1 desviación estándar de la media: 7% en columna lumbar, 5% en cuello del fémur, 9% en el triángulo de Ward y 7% en la porción distal del radio¹⁶⁹. Todavía estos resultados deben tomarse con cautela y deberían confirmarse con estudios controlados, con estudio tanto de la densidad ósea como de la incidencia de fracturas.

En el caso del tratamiento sustitutivo con HT no se ha demostrado ningún efecto deletéreo sobre el hueso, así que es necesario monitorizar correctamente los niveles de TSH durante el tratamiento a largo plazo para limitar la supresión de TSH sólo a aquellos casos en que sea imprescindible (carcinomas foliculares tiroideos de alto riesgo) y decidir el riesgo-beneficio del tratamiento de la enfermedad nodular tiroidea con dosis supresoras de I-T₄^{174,176}. La administración exógena de dosis supresoras de tiroxina puede tener un efecto negativo sobre la DMO. Diamond y colaboradores encontraron una disminución de la DMO en el cuello femoral en mujeres pre y post menopáusicas con carcinoma tiroideo tratadas con dosis supresoras de tiroxina; la disminución de DMO en la columna lumbar sólo fue significativa en las postmenopáusicas^{170,172}.

Otros estudios controlados no evidencian alteraciones en la DMO con el tratamiento supresivo. Deben considerarse ciertos factores como la dosis de tiroxina y los niveles de tirotrópica al analizar estos estudios con datos discordantes, además de tener en cuenta aspectos relacionados con el diseño de los trabajos^{173,175}.

El tratamiento crónico con hormonas tiroideas y su relación con la osteoporosis es uno de los temas que más trabajos ha suscitado en los últimos años. En este caso debemos centrarnos en dos objetivos terapéuticos claramente diferenciados: el tratamiento supresor con hormonas tiroideas (objetivo suprimir los niveles de TSH, por ejemplo el tratamiento utilizado, tras la cirugía y el radioyodo, en los carcinomas diferenciados de tiroides) y tratamiento sustitutivo (objetivo normalizar los niveles de TSH, por ejemplo el utilizado en el hipotiroidismo primario autoinmune). Con el tratamiento supresor mantenemos al paciente en situación de hipertiroidismo subclínico, apreciándose en la mayoría de trabajos un recambio óseo acelerado. Un metaanálisis reciente que incluía a 1.250 pacientes de 41 estudios, estratificando los pacientes de acuerdo al sexo, estado menopáusico, dosis de HT y lugar anatómico en el que se hizo la densitometría, y excluyendo a los que habían padecido hipertiroidismo previo, concluyó que el tratamiento supresor provocaba una pérdida significativa de masa ósea en columna lumbar y caderas, sólo en mujeres postmenopáusicas, con un efecto más acusado en el hueso cortical. La pérdida era menor de 1 desviación estándar de la media: 7% en columna lumbar, 5% en cuello del fémur, 9% en el triángulo de Ward y 7% en la porción distal del radio. Todavía estos resultados deben tomarse con cautela y deberían confirmarse con estudios controlados, con estudio tanto de la densidad ósea como de la incidencia de fracturas¹⁷²⁻¹⁷³.

En nuestro estudio podemos observar una prevalencia alta de pérdida de masa ósea en los pacientes en tratamiento con tiroxina, que si bien no tiene relación con la dosis que están tomando, si la tiene con los años de tratamiento, lo que claramente nos lleva a la decisión de que hay que ser cautos a la hora de

iniciar el tratamiento y si bien el hipotiroidismo subclínico se da en personas jóvenes hay que dar el tratamiento cuando realmente esté indicado.

Actualmente las Guías de Práctica Clínica no recomiendan el uso de tratamientos para la osteoporosis en pacientes que inician tratamiento con tiroxina exógena, aunque tras los datos de este trabajo habría que plantearse hacer al menos estudios con DMO periódicos para instaurar tratamientos los más precoz posible.

Por todo ello, se haría necesario un estudio más profundo del hipotiroidismo subclínico en trabajos posteriores, que determinara las asociaciones que mantiene con otras entidades y si estos pacientes se beneficiarían de un tratamiento precoz, ya no sólo en la esfera del riesgo cardiovascular, sino en otros ámbitos, como son la prevención de una eventual osteoporosis o trastornos del estado de ánimo. Dada su asociación con alteraciones del perfil lipídico, sería interesante determinar más profundamente una eventual asociación con la probabilidad de padecer un evento cardiovascular e intentar comprobar a largo plazo si la instauración de tratamiento podría disminuir la incidencia de dichos eventos con respecto a población control, pudiéndose instaurar como medida preventiva.

Tratar o no tratar

Al finalizar la primera década del tercer milenio, persiste la controversia sobre la necesidad de tratar el hipotiroidismo leve, mejor conocido como hipotiroidismo subclínico (HSC). Los que intervienen al paciente con terapia de suplencia argumentan que se pueden mejorar algunos síntomas potencialmente debidos a falla tiroidea, a que se impide la progresión a hipotiroidismo declarado y a que pueden lograrse beneficios cardiovasculares. Aunque teóricamente el tratamiento puede prevenir la progresión a hipotiroidismo clínico, mejorar el perfil lipídico (y en consecuencia la mortalidad cardiovascular) y mejorar los síntomas, no existen estudios de suficiente calidad que lo demuestren.

Una vez establecido el diagnóstico, es necesario realizar una valoración individualizada y una pauta razonable de actuación es la siguiente:

Indicar tratamiento sustitutivo en:

- Depresión. Sobre todo depresión mayor o rebelde al tratamiento.
- Embarazo. Por los efectos adversos del hipotiroidismo sobre el desarrollo neurológico fetal, la supervivencia del feto y su asociación a toxemia e hipertensión gestacional.
- Niños. Para no interferir en el crecimiento y desarrollo.

Hipotiroidismo por determinadas causas: autoinmune, post- I_{131} , post radioterapia externa, posttiroidectomía subtotal.

- TSH >10 mU/l.
- Bocio.

- Síntomas (astenia o déficit cognitivo) o dislipemia. Realizar tratamiento de prueba durante 3-6 meses.

Existen dudas sobre su beneficio en:

- ❖ Cardiopatía isquémica. Para algunos autores las dosis utilizadas no son contraindicación.
- ❖ Arritmias.
- ❖ Osteoporosis.
- ❖ Mayores de 60 años, especialmente en mayores de 85 años, en los que el hipotiroidismo subclínico se asocia a longevidad.

No existe evidencia sólida que sostenga que los pacientes con hipotiroidismo subclínico se beneficien de un tratamiento a permanencia ni limitado con hormona tiroidea, pero tampoco existe evidencia en su contra.

Sí existe evidencia de que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tratados con levotiroxina disminuyen sus niveles de colesterol total y LDL, aunque esta no sería la única alternativa terapéutica en caso de dislipidemia. Sin embargo, dado el mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico de estos pacientes cuando existen niveles de TSH > 10 mU/L o presencia de anticuerpos antitiroideos, es que los expertos recomiendan el tratamiento con levotiroxina en este subgrupo de pacientes^{175,179}.

Algunos autores^{153,161} han sugerido que el tratamiento con levotiroxina podría producir osteoporosis a largo plazo, pero no hay evidencia que respalde esta teoría, y los estudios no han mostrado diferencia en la densidad ósea ni en el riesgo de fractura en aquellos pacientes en tratamiento. En nuestro estudio podemos observar que sí hay una pérdida significativa de masa ósea que se va incrementando con los años, lo que nos lleva a reflexionar sobre que parece evidente que es necesario el tratamiento sustitutivo pero hay que iniciarlo cuando esté confirmada la hipofunción tiroidea y una vez se instaure hay que hacer controles tanto de la hormona tiroidea como de la pérdida de masa ósea, para que si es necesario añadir tratamiento que impida la pérdida ósea^{180,181}.

Desde las épocas de Murray se sabe que el hipotiroidismo debía tratarse, para revertir el cuadro clínico usualmente grave al que estábamos acostumbrados a observar hasta hace pocas décadas. A veces el diagnóstico se realizaba en hipotiroideos tan mixedematosos como los de Gull, Ord, o los que observó el cirujano Kocher, quien encontró que la extirpación amplia de la glándula tiroidea llevaba a un cuadro clínico de mixedema. Y aún así, la dolencia pasaba desapercibida para muchos colegas, familiares y aún para el mismo paciente, debido a la lentitud en la progresión de los síntomas. El problema en aquellos tiempos era que la tecnología diagnóstica (cuando empezamos a tenerla) no era sofisticada (el hipometabolismo sin hipotiroidismo podría quizá ser equivalente al hipotiroidismo subclínico de hoy) y los medicamentos utilizados en la suplencia tiroidea distaban mucho de los preparados actuales de levotiroxina (L-T₄). Nadie

pensaba además en hacer tamizajes con metabolismos basales o yodo-proteinemias (PBI) en la población general o –ni siquiera- en grupos etáreos especiales como embarazadas y menopáusicas, menos sabiendo que los estrógenos alteraban las pruebas, por su acción sobre las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. En menopáusicas viudas, era seguro encontrar una PBI alta, porque el vestido negro acostumbrado en los largos lutos contenía yodo que alteraba esta prueba². A menudo escuchábamos presentaciones en congresos médicos sobre el “Uso y abuso de las hormonas tiroideas”, en las que usualmente se criticaba su extendido uso en una variada patología; muchos clínicos eran aficionados a utilizar los preparados de la época –tiroides desecado, tiroglobulina, triyodotironina, y al final el liotirox- a pesar de que no hubiese estudios que demostraran su utilidad de manera fehaciente, o que se albergaran ciertos temores sobre sus efectos deletéreos: la osteoporosis no estaba de moda, y la fibrilación auricular era problema de los cardiólogos³.

Por tanto, la multiplicidad y la posible mejoría del hipotiroidismo subclínico asociado a anomalías cardiovasculares sugieren que la decisión de tratar a un paciente debería depender de la presencia de factores de riesgo, en lugar de un umbral relacionado con la determinación de valores de TSH.

Por otra parte, la terapia de reemplazo con levotiroxina puede ser suspendida si no hay ningún beneficio evidente y por lo general es segura siempre que se evite una administración excesiva que puede ser vigilada por los niveles séricos de TSH.

VI. CONCLUSIONES.

De este estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Hay que destacar la población diana joven, con una media de edad de 42,5 años, de predominio femenino, factores todos condicionantes de un riesgo cardiovascular bajo inicial. [Si bien, hay una asociación significativa entre TSH y edad, cabe esperar mayores niveles de TSH a edades más avanzadas y, por tanto, mayores alteraciones en los parámetros estudiados si nuestra población diana fuese más longeva].
2. Existe una alta prevalencia de pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de hipotiroidismo subclínico tratados con Tiroxina exógena.
3. No hay relación entre la pérdida de masa ósea y la dosis de tratamiento pero si existe una relación con los años de duración del mismo.
4. Existe mayor pérdida de masa ósea en pacientes con índice de masa corporal mayor, existiendo relación estadísticamente significativa.
5. No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre la TSH y el índice de masa corporal, así como tampoco con las cifras de tensión arterial o con la glucemia basal, con lo cual la influencia de la TSH sobre el riesgo cardiovascular radica en el aumento del colesterol total y su influencia sobre los parámetros lipídicos, considerándose dicha alteración un factor de riesgo cardiovascular independiente por sí mismo. También se verificó una asociación entre la elevación de TSH y la alteración del resto de parámetros del perfil lipídico próxima a la significación estadística, cuya tendencia podría perfilarse en una muestra con un número de pacientes mayor.
6. Se calcula una incidencia de aproximadamente un 5% en el período estudiado, siendo mayor la prevalencia real, ya que se desestimaron los de etiología atribuible a otras enfermedades o a causas farmacológicas
7. Aunque la mayoría de los pacientes que se han estudiado tienen un riesgo cardiovascular bajo con respecto a presentar un evento fatal, determinado según Score, dicha característica está marcada sin duda, por las características epidemiológicas de esta población, por lo que habría que compararlos con población control del mismo rango de edad y características para determinar si este riesgo está incrementado.

VII – RESUMEN

- ❖ Introducción
- ❖ Objetivos
- ❖ Metodología
- ❖ Resultados
- ❖ Discusión

Introducción

El hipotiroidismo es un estado de hipofunción tiroidea que puede ser debido a distintas causas y produce como estado final una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas. Su prevalencia es del 2% en mujeres adultas y 0,1-0,2 % en hombres adultos.

La osteoporosis constituye un problema de salud con importantes repercusiones individuales, familiares y en la comunidad. Es una enfermedad de alta prevalencia, asintomática y los estudios poblacionales son caros, costosos y arrojan datos desiguales.

El objetivo terapéutico de la osteoporosis es evitar la osteoporosis establecida, es decir, la fractura osteoporótica y en el caso de que ya exista evitar una nueva fractura.

La intervención en la infancia y adolescencia y juventud y en el adulto joven estará basada esencialmente en medidas preventivas destinadas a incrementar el pico de masa ósea. Se aconseja la intervención en la mujer postmenopausica que se basará en medidas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a mejorar la calidad del hueso, a evitar las pérdidas de masa ósea o a recuperarla.

La prevalencia de caídas en las personas mayores juega un papel esencial y los protectores de caderas en las personas con mayor riesgo de caída lo pueden jugar en un inmediato futuro.

Existe un tema muy controvertido sobre el Hipotiroidismo subclinico, cuadro clinico cada vez mas frecuente, el como tratarlo y sobre todo el cuando, ya que su tratamiento con hormonas tiroideas sustitutivas, puede producir secundariamente un cuadro de perdida de calcio en hueso y con el tratamiento prolongado en los años la osteoporosis y sus cuadros clínicos de fracturas.

Objetivos

En este trabajo se han buscado los siguientes objetivos:

1. Estimar la prevalencia de osteoporosis en pacientes tratados con hormonas tiroideas

2. Estudiar los grados de osteoporosis según DMO en pacientes tratados con terapia sustitutiva con hormonas tiroideas.
3. Estudiar el control del paciente con osteoporosis en la consulta de Atención Primaria.

Metodología

- El trabajo se ha realizado en el Centro de Salud Zona VII de Albacete, que está ubicado en la zona urbana de nueva creación en un barrio en expansión. Abarca una población estable de 20.000 habitantes.
- En nuestro trabajo se obtiene una muestra de 112 pacientes mayores de 18 años y que presentan en la analítica una determinación del nivel de TSH de 4,5 un/ml y niveles de T₄ libre en el rango de la normalidad (0,8-1,2 ng/dl) y estaban tomando hormonas tiroideas sustitutiva.
- Se han revisado retrospectivamente las Historias Clínicas de todos los pacientes incluidos en la muestra durante un periodo comprendido entre junio de 2005 a enero 2006.
- Se ha diseñado un protocolo donde se recogían los datos siguientes:
 - Edad y sexo
 - Antecedentes familiares: patología tiroidea y otras enfermedades
 - Antecedentes personales: Enfermedades cardiovasculares, pulmonares, autoinmunes, patología gineco-obstetricas, diabetes Mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, sobrepeso/obesidad, alteraciones hematológicas y patología psiquiátrica (trastornos depresivos, de ansiedad, adaptativos mixtos y de personalidad).
 - Datos de laboratorio. Niveles de hormonas tiroideas, T₄ libre, presencia o no de ACTDO, niveles de colesterol total y fracciones lipídicas
 - Estudio de imagen: ecografía
 - Datos clínicos: motivo solitud determinación hormonal (síntomas y/o signos),tratamientos
 - Datos de seguimiento: años de diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, derivaciones a especialistas de Endocrinología y/o Medicina Interna, necesidad de prescribir tratamiento sustitutivo y porcentaje de pacientes que han desarrollado hipotiroidismo clínico, así cómo y cuándo se inició el tratamiento.
 - Datos DMO (A los pacientes que cumplieran criterios se les hacia una densitometría ósea (DMO)

- Datos estadísticos: La descripción de los datos cualitativos se realiza en frecuencia absoluta y porcentajes. Los datos cuantitativos mediante media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo.
- En la comparación de los datos cualitativos entre los grupos, se utilizó el test de Chi-cuadrado y las tablas de contingencia reagrupando los porcentajes de distintas variables(TSH, CT, HDLc, LDLc)
- Todas las pruebas estadísticas consideran valores significativos aquellos con p inferior a 0,05.

Resultados:

- ♦ En nuestro estudio con 112 casos diagnosticados de hipotiroidismo subclínico en el rango de edad de 14 -65 años.
- ♦ Durante 6 meses de consulta y con 1040 consultas se ha obtenido una incidencia de 5 casos nuevos de hipotiroidismo subclínico.
- ♦ La edad media de diagnóstico fué de 42,5 años
- ♦ Entre los estudiados aparecieron 32,7% de fumadores.
- ♦ No se halló historia documentada de factores de riesgo cardiovascular en el 81,1%.
- ♦ Se detectó la coexistencia de 2 o más factores de riesgo cardiovascular coincidentes en el 5,7% de pacientes
- ♦ Se detectaron hipertensión arterial controlada en un 5.7 % y alteraciones lipídicas en 1,9%
- ♦ Respecto a los datos de laboratorio se encontraron cifras de TSH media de 6,67 (rango de 4,31-11,25), T₄ libre media 1,04 ng/dl (rango 0,63-1,66). Score mayor de 5 en un 5,7%, igual a cero en un 73,6%, igual a 1 en un 13,2% y de 2 en un 7.5%.

Respecto a la relación de hipotiroidismo subclínico y osteoporosis:

- El 67% de los pacientes estudiados presenta algún tipo de pérdida ósea; el 87% osteopenia y el 14% osteoporosis
- Los defectos de masa ósea detectados corresponden en un 56% a mujeres

-Las dosis de tratamiento con hormona tiroidea, sólo 12% con 150 mg/día o más

-El 61% de los tratados entre 5-10 años y más de 10 años el 19,5%

Discusión

Se encontró en nuestro estudio una asociación entre TSH y sexo. Predominio del sexo femenino independientemente del rango de TSH.

Se ha observado la asociación de TSH y edad, siendo la TSH una variable dependiente de la edad.

Encontramos una prevalencia similar a otros estudios en cuanto a la asociación de TSH y colesterol

Con respecto a las cifras de tensión arterial diastólica, se verificó una asociación significativa entre TSH alterada y TAD normal. En cuanto a los parámetros óseos se puede observar que el grado de pérdida de masa ósea está relacionada significativamente con el sexo y los años de tratamiento del hipotiroidismo. No encontramos relación con la dosis de hormona tiroidea que toma el paciente ni con los niveles de TSH o T₄ libre que presenta.

En nuestro estudio existe relación entre el grado de masa ósea y la variable Z score, donde se puede considerar ésta como indicativa del diagnóstico. Por tanto, hay que ser cautos en el inicio del tratamiento y esperar sobre todo el tiempo que se pueda, sin correr riesgos clínicos.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGrawHill, 1998
2. La glándula tiroides. En: [http:// www.anatomia.tripod.com/tiroides.htm](http://www.anatomia.tripod.com/tiroides.htm); consultada en diciembre 3, 2005
3. Álvarez Vicente JC. Pruebas funcionales tiroideas. Guías Clínicas 2001; 1(24). En <http://www.fisterra.com/guias2/tiroides.asp> consultada en diciembre 3, 2005
4. Danese MD, Landenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993- 3001.
5. Martín Zurro A, Cano Pérez J.F. Atención Primaria conceptos, organización y práctica clínica, 5ª edición; volumen II, 2003; 61: 1422-1450.
6. Mestre Reoyo G.I. Hipotiroidismo. Siete días médicos 2006; 673: 56-60.
7. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 315-337
8. Ochoa Prieto J, Godia López S, Olloqui Mundet J, et al. Patología tiroidea del adulto. Formación Médica Continuada 2004; 11 (Supl 4): 9-33
9. Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas: prevalence, diagnosis, significance and management. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 187-203
10. Fatourechí V. Subclinical thyroid disease: concise review for clinicians. Mayo Clinic Proc 2001; 76: 413-417
11. Tan GM, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med 1997; 126: 226-230
12. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Landenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA 1996; 276: 285-292
13. Alvarez Castro P, Cordido Carballido F. Hipotiroidismo. Guías para la consulta de atención primaria 2003. Disponible en [http:// www.fisterra.com/guias2/hipotiroidismo.htm](http://www.fisterra.com/guias2/hipotiroidismo.htm)
14. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. Am Fam Physician 2001; 64: 1717-1724
15. Olloqui Mundet J, Ochoa Prieto J. Medicina de Familia en el seguimiento del hipotiroidismo. Aten Primaria 2002; 1: 36-38

16. Landenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. AmericanThyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000;160:1573-1575
17. David S. Cooper, M.D. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med, 2001; 345: 260- 265.
18. Davins Miralles J, Borrell Muñoz M, Méndez Trías MA. Significado del hipotiroidismo subclínico en atención primaria. Formación Médica Continuada. 1994; 1: 393-403
19. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3.221-3226.
20. Ineck BA, Tien MH. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. Ann Pharmacother, 2003; 37: 725-730
21. Sucunza N, Barahona M.J, Webb S.M. ¿Cómo instaurar el tratamiento sustitutivo en un paciente con hipotiroidismo? Jano 2006; 1596: 47-49.
22. Prasher VP. Down síndrome and thyroid disorders: a review. Downs Syndr Res Pract. 199; 6: 25-42.
23. Rodríguez Espinosa J, Montañés Bermúdez R, Ordóñez Llanos J, et al. Evaluación de una nueva estrategia para la detección de disfunción tiroidea. Med Clin (Barc).1990; 94: 406-413
24. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-238
25. Del Campo del Campo JM, López-Torres Hidalgo J, Requena Gallego M, et al. Perfil lipídico y síntomas en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Medicina de Familia (And) 2004; 1: 35-41.
26. Vanderpump MP, Tunbridge WM, Frebch JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorder in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43: 55-68
27. Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 1989;149: 526-532
28. Girón JA, Guerrero F, Téllez F: Tiroiditis. Medicine 2000;17: 895-902
29. Zulewski H, Müller B, Exer P, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:771-776
30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menorrhagia. Evidence based clinical guidelines N°. 1. Londres: RCOG, 1998

31. Muñoz-Cruzado Poce MJ, García Navas AJ, Moreno Gómez ML, Garratón Julia R, Marcelo Martínez A, Madueno Caro AJ. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression. *Aten Primaria* 2000; 26: 176- 179
32. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Sing B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741-1748
33. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrinl, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 50-53
34. Domènech Cienfuegos I, Carral San Laureano F. Hipertiroidismo: concepto, clasificación, fisiopatología y manifestaciones clínicas. *Medicine* 2000; 8: 933- 938
35. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063-1070
36. López García-Franco A, Díez Alvarez S, Del Cura González I. Los nódulos tiroideos. *Formación Médica Continuada* 1997; 4: 347-358
37. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-468
38. Siegel Rd, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 151-168
39. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1238-1248
40. Sawin CT, Geller A; Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252
41. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2: screenig for thyroid disease; an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; 129: 144-158
42. Hanna FWF, Lazarus JH, Scanlon MF. Controversial aspects of thyroid disease. *Br Med J* 1999; 319: 894-899
43. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107
44. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 90-91
45. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 305-308
46. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254

47. British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Disponible en la dirección: <http://www.britishthyroidassociation.org/guidelines.htm>
48. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 4591-4599.
49. Caldwell G, Kellet HA, Gow SM, Beckett , Swetting VM, Seth J , et al. A new strategy for thyroid function testing. Lancet 1985;1:1117-1119
50. Foz M, Lucas AM. Tiroiditis. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina interna.14ª.ed. Madrid: Harcourt, 2000; 2355-2359
51. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Landenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995; 273: 808-812
52. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of bening nodular thyroid disease. N Engl J Med 1998; 338: 1438-1447
53. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 1990 ;71: 661-669
54. Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. Br Med J 1996; 313: 539-544
55. Modroño Freire MJ . Hipotiroidismo subclínico. Guías Clínicas Fistera 2003 ;3. En: <http://www.fisterra.com/guías2/hipotiroidismo.asp>.consultada en diciembre 3, 2008
56. Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an análisis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4890- 4897.
57. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469
58. Bellido D, Aguirre M, Pérez Barrios A, De Agustín P, Rigopoulou D, Hawkins FG. Evaluación de la punción-aspiración con aguja fina en el diagnóstico del nódulo tiroideo. Med Clin (Barc) 1985; 84: 255-259
59. Ochoa J, Areso N, Olloqui J. Orientación inicial del paciente con sospecha de patología tiroidea. Formación Médica Continuada 1996; 3: 17-31
60. Gharib H. Current evaluation of thyroid nodules. Trends Endocrinol Metabol 1994; 5: 365-369
61. Buitrago F, Sáenz de Santamaría J, Moreno J. Diagnóstico citológico del nódulo tiroideo mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Estudio de

- 385 casos procedentes del nivel de atención primaria. Aten Primaria 1989; 6:714-718
62. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998; 338: 297-306
63. Austin CW. Ultrasound evaluation of thyroid and parathyroid disease. Semin Ultrasound 1982; 4: 250-262
64. Wilson GR, Whitcurey RJR. Subclinical thyroid disease. Am Family Phys 2005 accessed on line october 15, 2005, at: <http://www.aafp.org/afp/20051015/1517.html>
65. Preventive Task Force. Screening thyroid disease: recommendation statement. January 2004. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/thyroid/thyrrs.htm>
66. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM). Screening for thyroid disease. Ann Intern Med 1998;129:141-143
67. Col NF; Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. JAMA 2004; 291: 239-243
68. Helfand M, Crapo LM. Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. Ann Intern Med 1990; 113: 450-454
69. Mandel SJ, Brent GA; Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. Ann Intern Med 1993; 119: 492-502
70. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Heart 1998; 79: 121,127
71. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM;Joffe RT: Does a combination of T4 y T3 improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blinded randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4551-4555.
72. McDermott MT, Chester Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4585-4590
73. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR. TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo-controlled trial (based thyroid study). J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4860-4866.
74. Cano Pérez JF, Tomás Santos P. Patología tiroidea. Alteraciones del Calcio. En: Martín A, Cano JF, (editores) Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 5ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros, 2003; 61: 1422-1450

75. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3881-3885
76. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4154-4159
77. Murray JS, Jayarajasingh R, Perros P. Deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement. *Br Med J* 2001; 323: 332-333
78. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, et al. Increased need for thyroxine during pregnancy: is there an increase in thyroxine dose requirement in pregnancy? *Metabolism* 2003; 52: 122-128
79. Sawin CT. Thyroid dysfunction in older persons. *Adv Intern Med* 1991; 37: 223-248
80. Tamagna EI, Levine GA, Hershman JM. Thyroid-hormone concentrations alter radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979; 20: 387-391
81. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474-3481
82. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998; 280: 347-355
83. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 320-330
84. Holm L-E, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risk in patient with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601-604
85. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4: 107-128
86. Gaitan E, Nelson NC, Poole GV. Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 1991; 15: 205-215
87. Escobar del Rey F. Goitre and iodine deficiency in Spain. *Lancet* 1985; 2: 149-150
88. Serrano Corredor S, Tebar Massó J, Hernández Martínez A, Valdés Chavarri M, Álvarez Cantalapiedra I. Trastornos derivados de la deficiencia de yodo en la Comunidad Autónoma de la región de Murcia. *Rev Clin Esp* 1993; 55-59

89. Evered D. Enfermedades del tiroides. En: Bayliss RJ, editor. Clínica Endocrinológica. Investigaciones sobre los trastornos endocrinos. Vol. 2. Barcelona: Salvat, 1976: 1-26
90. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disorders in a community : The Wickman Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481- 493
91. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 777-800
92. Parle JV, Franklin JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in elderly in the United Kingdom. Clin Endocrinol (Oxford) 1991; 34: 77-83
93. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM. The Colorado Thyroid Disease prevalence Study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-534
94. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 189-218
95. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. Clin Endocrinol (Oxford) 1977; 7: 495-508
96. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a metanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol (Oxford) 1996; 44: 643- 649.
97. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ et al. A 6-month randomised trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. Am J Med 2002; 112: 348-354
98. Siperstein AE, Clark OH. Surgical management of thyroid nodules and thyroid cancer. The Endocrine Society 1993: 238-247
99. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 2016- 2017.
100. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. Thyroid 2001; 11: 511-519
101. Roti E, Emerson CH. Clinical review: Postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1992; 34: 77-83
102. Larsen PR, Ingbar SH. Thyroid neoplasm. En: Wilson JD, Foster DW, editor. Williams textbook of endocrinology, 8ª ed. 1992: 465-475
103. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 663-710
104. Escobar-Morreale HF. Tratamiento actual del hipotiroidismo: una revisión

- actual. *Endocrinol Nutr* 2001; 48: 78-81.
105. Sesmilo G. Monitorización del tratamiento con tiroxina en el hipotiroidismo primario y central. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52: 358-364.
106. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in a urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785- 787
107. Okamura K, Ueda K, Sone H, Ikenouse H, Hasuo Y, Sato K et al. A sensitive TSH assay for screening of thyroid functional disorder in elderly japanese. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 317-322
108. Casas J, Marquet R, Grifell E, Benet JM, Cortés P, Lucas A et al. Hormona tirotrópica en la población adulta demandante de un centro de atención primaria. *Med Clin* 1990; 95: 89-91
109. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-1388.
110. Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL: Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 1980; 2: 1057-1059
111. Nyström E, Bengtsson C, Lindquist O, Noppa H, Lindstedt G, Lundberg PA. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotrophin in a population sample of woman. A 4-year follow-up. *Acta Med Scand* 1981; 210: 39-46
112. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642.
113. Pita JC. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary nodules. *N Engl J Med* 1987; 317: 1663
114. Pirich C, Müller M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screenig participants. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 623-629
115. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Lèche A, Oberhänsli A, Stähelin HB. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157-163
116. Caron PH, Calazel C, Parr HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519-523
117. Elder J, Mc Cleland A, O' Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-

- iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 110-113
118. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1490-1495
119. Díez JJ. Nódulo tiroideo solitario: valoración clínica, diagnóstico y tratamiento. *Aten Primaria* 1994; 9: 499-506
120. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998, versión 5.0. IARC CancerBase, IARC Press, 1999
121. Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559
122. Vanderpump MP, Tunbridge WMG, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-160
123. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 587-597.
124. Benjamín Vicente P, Gonzalez M.I, Rodolfo Hernández S, et al. Alteraciones tiroideas en pacientes con depresión y trastorno de pánico consultantes al Servicio de Psiquiatría del Hospital Regional de Concepción. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2004; 42:251-258
125. Peron, Y, Strohmenger, C. Indices demographiques et indicateurs de santé des populations. *Statistique Canada. Section de la recherche et de l'analyse. División de la Santé. Ottawa*, 1985.
126. Saiz, C, Zurriaga O, Cortina PO. Indicadores de salud de población. *N. Arch Fac Med (Madrid)* 1985; 43: 365-370
127. Instituto Nacional de Estadística. Madrid Decenio 1986-1996.
128. Salleras Sanmartí L. Educación sanitaria. Principios, métodos y aplicaciones. Madrid: Díaz de Santos, 1988: 13-27.
129. Informes socioeconómicos de Castilla La-Mancha de los años 1998 y 1999. Consejo Económico y Social de Castilla La-Mancha.
130. Encuesta de morbilidad hospitalaria. INE 1999.
131. Estadística de establecimientos sanitarios en régimen de internado. INE 1999.

132. Estadísticas laborales del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Memoria 1999.
133. Memorias de Servicios de la Consejería de Sanidad. Junta de Comunidades de Castilla La-Mancha 1999.
134. Estudio sobre accesibilidad a los Servicios sanitarios en Castilla La-Mancha. Consejería de Sanidad, 1998.
135. Carvajal Lope V, Pollán Santamaría M, Pérez-Gómez N, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer de tiroides en España. Boletín epidemiológico, Centro Nacional de Epidemiología 2004; 12: 161-172
136. Forga Llenas L, Iriarte Beroiz A, Calderón Vicente DM. Hipotiroidismo subclínico. ¿Qué importancia tiene? ¿Debe tratarse? Med Integral 1997; 30: 403-410.
137. García García-Doncel L, Sillero Sánchez A, Aguilar Diosdado M. Hipotiroidismo subclínico. Jano 2002; 52: 270-276.
138. García de Francisco S, Taboada Taboada M, Alvarez Vega P. Disfunción tiroidea subclínica. Medifam 2001; 11: 253-264
139. Weetman AP. Fortnightly review: hypothyroidism screening and subclinical disease. Br Med J 1997; 314: 1175-1178
140. Landa Goñi J. ¿Se debe instaurar tratamiento con tiroxina en los casos de hipotiroidismo subclínico? Formación Médica Continuada 2003; 10:211-212
141. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. Thyroid 1998; 8: 803- 813
142. Cora M, Gómez A. Hipertiroidismo e hipotiroidismo leve o subclínico. En: <http://www.sitiomedico.com.uy/artnac/2002/07/patología.htm>
143. Layfield LJ, Reichman A, Bottles K, et al. Clinical determinant for the management of thyroid nodules by fine needle aspiration cytology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 118:717-721
144. Kenneth AW. Subclinical thyroid dysfunction. Arch Intern Med 1997; 157: 1065-1068.
145. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132: 270-278
146. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormona on skeletal integrity. Ann Intern Med 1999; 130: 750-758
147. Belda V, Díaz A, Fajardo C, et al. Manejo del hipotiroidismo en el Área de Salud 10. Guía hipotiroidismo. Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana

2005: 7-9

148. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. Arch Intern Med 1993; 153: 957-961
149. Hipotiroidismo subclínico. En: <http://www.tiroides.net> consultada en marzo 11, 2005
150. Larry Jameson J, Weetman AP. Trastornos de la glándula tiroides. En: FauciAS, Braunwald E, Isselbacher KJ Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 15ª ed. 2002; 330: 2410-2438
151. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Stratement 2000; 17: 1-45. Accessed at http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_statement.htm.
152. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 115-134.
153. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. Endocrinol Metab Clin N Am 1998; 27: 325-348.
154. Riggs BL, Sundee K, Melton III J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 2002; 23: 279-302.
155. Lippe B. Turner syndrome . Endocrinol Metab Clin N Am 1991; 20: 121-152.
156. Davies MC, Glulekli B, Jakobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhea. Clin Endocrinol (Oxford) 1995; 43: 741-746.
157. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 861-866.
158. Horowitz M, Wishart JM, O'Loughlin PD. Osteoporosis and Klinefelter syndrome. Clin Endocrinol 1992; 36: 113-118.
159. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CI, Ramos RH. Functional hypotamamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 873-877.
160. Miller KK, Klibansky A. Amenorrheic bone loss. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1775-1783.
161. Warren MP, Shanta S. Anorexia, bulimia, and the endocrinology of exercise. In Wass J.A.H., and Shalet S.M. editors. Oxford Textbook of Endocrinology 2002: 267-271.
162. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. Int J Eat Disord

- 2000; 28: 107-112.
163. Sanfilippo JS. Implications of not treating hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44: 1111-1115.
164. Stiegler C, Leb G, Kleinart R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R, et al. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and are correlated to bone density status. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 751-759.
165. Vanderschueren D, van Herck E, de Coster R, Bouillon R. Aromatization of androgens is important for eskeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 179-183.
166. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Eng J Med* 1994; 331: 1056-1061.
167. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Faustini M, Serpente S, Boyd J et al, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Eng J Med* 1997; 337: 91-95.
168. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Eng J Med* 1998; 339: 599-603.
169. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 192-199.
170. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Eng J Med* 1998; 338: 712-718.
171. Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. En: Avioli LV, Krane SM. Eds. *Metabolic Bone Disease*. San Diego: Academic Press 1998: 531-544.
172. Mosekilde I, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990; 19: 35-63.
173. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2931-2936.
174. Faber J, Jensen IW, Petersen I, Nygaard B, Hegedus I, Siersbaek Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 285-290.
175. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older

- persons. *N Eng J Med* 1994; 331: 1249-1252.
176. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.
177. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sanderman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 229-234.
178. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and economic impact in a community. *N Eng J Med* 1980; 302: 189-193.
179. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperprathyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990; 19: 19-34.
180. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen R, Blichert-Toft H, Mosekilde I. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br Med J* 2000; 321: 598-602.
181. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, Powles TJ, Merhson J. More Study: Cognitive Function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001 (April 19); 344:1207-1213.
182. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 310:1718-1727. 1984.